

Aus der Klinik für Neurologie
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**SONOGRAPHISCH UND ELEKTROMYOGRAPHISCH GESTÜTZTE
BOTULINUMNEUROTOXIN INJEKTION ZUR BEHANDLUNG DER
SPASTIK NACH SCHLAGANFALL
- EINE VERGLEICHSTUDIE -**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
CARINA KÜHL
aus Leer

Kiel 2014

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Kirsten Zeuner

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Axel Rohr

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 11.06.2015

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

INHALTSVERZEICHNIS

I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
II	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IV
III	TABELLENVERZEICHNIS	V
1	EINLEITUNG	1
1.1	Spastik nach Schlaganfall	1
1.1.1	Definition	1
1.1.2	Pathologische Mechanismen	3
1.1.3	Klinisches Erscheinungsbild der Spastik und der damit einhergehenden Symptome	5
1.1.4	Therapie der Spastik	7
1.1.4.1	Paramedizinische Therapieverfahren	7
1.1.4.2	Medikamentöse Therapie	8
1.2	Botulinumneurotoxin	9
1.2.1	Wirkmechanismus und Effekte in der Spastiktherapie	9
1.2.2	Präparate, Dosierung und Sicherheit	10
1.2.3	Einsatz von BTX zur Behandlung der Spastik	12
1.3	Zielsetzung und Ausgangshypothese	13
2	MATERIAL UND METHODEN	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Untersuchungsmethoden	15
2.2.1	Apparativgestützte Injektion	15
2.2.2	Skalen	16
2.2.2.1	Ashworth-Skala	16
2.2.2.2	EQ-5D	16
2.2.2.3	Barthel-Index	17
2.2.2.4	DAS	19
2.2.2.5	Selbstevaluation der Patienten	20
2.3	Patienten	20
2.4	Statistische Analysen	24
3	ERGEBNISSE	25
3.1	Vergleich der Patientengruppen	25
3.2	Gruppeninterner Vergleich aller klinischer Skalen vor und nach Injektion	28
3.3	Vergleich der Injektionsmethoden	31
3.4	Korrelationen	33
4	DISKUSSION	35
4.1	Ergebnisse	35
4.1.1	Einfluss der gerätegestützten Injektion im Vergleich zur nicht gerätegestützten Injektion auf die Reduktion des Muskeltonus und die passive Beweglichkeit	36
4.1.1.1	Änderung in der MAS bei nicht gerätegestützt injizierten Studien	36
4.1.1.2	Einfluss der gerätegestützten Injektion auf die MAS	37
4.1.2	Einfluss der gerätegestützten Injektion im Vergleich zur nicht gerätegestützten Injektion auf weitere klinische Effekte	40
4.2	Methodik	42
4.2.1	Skalen	42
4.2.1.1	Ashworth-Skala	42
4.2.1.2	Sekundäre Outcome-Parameter	43
4.2.2	Injektionsmethoden	43
4.2.3	Studiendauer	44
4.2.4	Fallzahl	44
4.3	Fazit und Ausblick	45
5	ZUSAMMENFASSUNG	46
	LITERATURVERZEICHNIS	48

ANHANG.....	54
A. Ethikantrag	54
B. Aufklärungsprotokoll.....	66
C. Einverständniserklärung.....	71
VERÖFFENTLICHUNG.....	73
DANKSAGUNG	75
LEBENS LAUF	76

I ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BTX	Botulinumneurotoxin
EMG	Elektromyographie
EPSP	Exzitatorische postsynaptische Potenziale
ES	Elektrische Stimulation
MAS	modifizierte Ashworth-Skala
MU	mouse unit
SD	Standard deviation \triangleq Standardabweichung
SNAP-25	Synaptosome-associated protein 25
UMN-Syndrom	Upper motor neuron syndrom \triangleq Syndrom des ersten motorischen Neurons
US	Ultraschall

II ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1-1: Pathomechanismen der Spastik	5
Abbildung 1-2: Stufentherapie der Spastik.....	7
Abbildung 2-1: Zeitlicher Ablauf der gerätegestützt injizierten Gruppen	15
Abbildung 2-2: Zeitlicher Ablauf der Kontrollgruppe.....	15
Abbildung 3-1: Bildung der Mittelwerte in den gerätegestützten Gruppen	28
Abbildung 3-2: Auswertung der MAS	30
Abbildung 3-3: Auswertung der sekundären Outcome-Parameter	31

III TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1-1: Plus- und Minussymptomatik des UMNS.....	6
Tabelle 1-2: Orale antispastische Medikation	8
Tabelle 2-1: Modifizierte Ashworth-Skala	16
Tabelle 2-2: EQ-5D	17
Tabelle 2-3: Barthel-Index	18
Tabelle 2-4: Beeinträchtigungsgrade nach Wade	18
Tabelle 2-5: Disability Assessment Scale (DAS)	19
Tabelle 2-6: Selbstevaluation der Patienten	20
Tabelle 2-7: Demographische Daten der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten	21
Tabelle 2-8: Ausgangswerte der modifizierten Ashworth-Skala	22
Tabelle 2-9: Ausgangswerte der sekundären Outcome Parameter	23
Tabelle 3-1: Vergleich demographischer Charakteristika zwischen gerätegestützt injizierter Gruppe und Kontrollgruppe	25
Tabelle 3-2: Vergleich der Baselines der klinischen Skalen zwischen gerätegestützt injizierter Gruppe und Kontrollgruppe	27
Tabelle 3-3: Vergleich der Ergebnisse der klinischen Skalen innerhalb der Gruppen	29
Tabelle 3-4: Vergleich der Injektionsmethoden	32

1 EINLEITUNG

1.1 SPASTIK NACH SCHLAGANFALL

Als Schlaganfall wird ein akut aufgetretenes zentral-neurologisches Defizit bezeichnet, welches durch verschiedene Formen zerebraler Durchblutungsstörungen ausgelöst werden kann. In 95 % der Fälle liegt dem Schlaganfall eine vaskuläre Ursache in Form einer Ischämie (85 % der Fälle) oder einer Blutung (15 % der Fälle) zugrunde (Berlit, 2011). Die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe von 40 bis 79 Jahren wird aktuell mit 2,9 % angegeben. Da die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden mit fortschreitendem Alter zunimmt, ist in den kommenden Jahren aufgrund des demographischen Wandels mit einer steigenden Gesamtzahl von Schlaganfällen zu rechnen (Busch et al., 2013). In Deutschland werden ungefähr vier Fünftel aller Schlaganfälle überlebt (Feigin et al., 2009; Palm et al., 2010). Von den Überlebenden erholen sich jedoch nur weniger als ein Drittel vollständig vom Schlaganfall (Quinn et al., 2009). Die bleibenden Beeinträchtigungen können abhängig von Dauer und Ausmaß der Durchblutungsstörung sowie von der Lokalisation des Schlaganfalls sehr vielfältig und von unterschiedlicher Intensität sein (Berlit, 2011). Motorische Defizite sind die am häufigsten auftretenden Beeinträchtigungen nach einem Schlaganfall. Bei 4 bis 27 % aller Schlaganfallpatienten entwickelt sich innerhalb von vier Wochen eine Spastik. Nach drei Monaten sind 19 bis 27 % der Patienten von einer Spastik betroffen. Für die chronische Phase wird eine Spastikprävalenz von 17 bis 43 % beobachtet (Wissel et al., 2013).

1.1.1 DEFINITION

In der ersten weit verbreiteten und anerkannten Definition wurde die Spastik als „motorische Störung mit geschwindigkeitsabhängiger Steigerung tonischer Dehnungsreflexe (Muskeltonus) und gesteigerten phasischen Muskeldehnungsreflexen bedingt durch eine Übererregbarkeit spinaler Dehnungsreflexe als eine Komponente des ‚Syndroms des oberen Motorneurons‘“ definiert (Lance, 1980).

Spinale Reflexe sind genetisch determiniert und spielen eine wichtige Rolle bei der Einstellung und Stabilisierung der Länge und Kraft eines Muskels. Ihr Reflexzentrum liegt im Rückenmark. Muskeldehnungsreflexe sind Eigenreflexe (d.h. Sensor und Effektor liegen im gleichen Organ) und dienen der Lagestabilisierung. Weiterhin wird zwischen phasischen und tonischen Muskeldehnungsreflexen unterschieden. Der phasische Muskeldehnungsreflex ist ein monosynaptischer Reflex, der auf plötzliche Längenänderung, die zum Beispiel durch einen Schlag mit dem

Reflexhammer auf die Sehne ausgelöst werden kann, reagiert. Sein Reflexbogen besteht aus Sensoren in Muskelspindeln, Ia-Spindelafferenzen, α -Motoneuronen und zugehöriger motorischer Einheit. Beim tonischen Muskeldehnungsreflex handelt es sich hingegen um einen meist di-, teils aber auch polysynaptischen Reflex, welcher der Stabilisierung der Muskellänge dient. Der zugehörige Reflexbogen umfasst Kernkettenfasern aus den Muskelspindeln, sekundäre Spindelafferenzen (Typ Ia- und II-Fasern), Interneurone und ebenfalls α -Motoneurone samt motorischer Einheit (Schmidt und Lang, 2010). Die geschwindigkeitsabhängige Steigerung tonischer Dehnungsreflexe bedeutet eine von der Schnelligkeit der passiven Bewegung abhängige Erhöhung des Muskelwiderstandes: Je schneller die passive Bewegung, desto größer der Widerstand.

Diese Definition von Lance wurde in der Literatur der letzten Jahrzehnte vielfach korrigiert, dem neuesten Stand der Wissenschaft angepasst und ergänzt, was von der Komplexität dieser Erkrankung zeugt. Eine Studie, die sich in einer Literaturanalyse mit der Definition und den Messmethoden der Spastik beschäftigt hat, verdeutlicht die bestehende Unstimmigkeit über diesen Begriff. In 150 Veröffentlichungen zur Spastik zitierten 78 die Definition von Lance, 88 setzten die Spastik mit erhöhtem Muskeltonus gleich, 78 definierten die Spastik gar nicht und 6 nutzten eigene Definitionen (Malhotra et al., 2009).

Ein mehrfach aufgeführter Kritikpunkt an der Lance-Definition beanstandet, dass diese zu eng gefasst und damit klinisch nicht praktikabel sei, denn häufig entspreche das variable klinische Erscheinungsbild nicht den streng definierten Merkmalen (Malhotra et al., 2009; Pandyan et al., 2005). Oftmals wird die Spastik auch im Zusammenhang mit dem „Syndrom des ersten Motoneurons“ aufgeführt (Sommerfeld et al., 2012; Wissel et al., 2009; Young und Wiegner, 1987). Das UMN-Syndrom (upper motor neuron syndrom \triangleq Syndrom des ersten motorischen Neurons) kann durch alle Läsionen, die die deszendierenden motorischen Bahnen betreffen, verursacht werden und beinhaltet Plussymptome wie die Spastik und Minussymptome wie Muskelschwäche und Störung der Feinmotorik (Barnes und Johnson, 2008). Näheres zum UMN-Syndrom siehe 1.1.3.

Ein weiterer Kritikpunkt beschäftigt sich mit der Ursache, die Lance in seiner Definition für die Spastik anführt: Die Übererregbarkeit von spinalen Dehnungsreflexen. Es konnte indessen gezeigt werden, dass spinale Dehnungsreflexe nur anteilig für die Muskeltonuserhöhung verantwortlich sind und andere Mechanismen wie veränderte mechanische Eigenschaften des Muskelgewebes eine wesentlich größere Rolle spielen (O'Dwyer et al., 1996).

In den aktuellen Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie wird die Spastik unter Berücksichtigung der Kritikpunkte an erstgenannter Definition als „gesteigerter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand der Skelettmuskulatur, der als Folge einer Läsion deszen-

dierender motorischer Bahnen auftritt und in der Regel mit anderen Symptomen wie Muskelparese, Verlangsamung des Bewegungsablaufes, gesteigerten Muskeleigenreflexen und pathologisch enthemmten Synergismen einhergeht“ definiert (Diener, 2012).

1.1.2 PATHOLOGISCHE MECHANISMEN

Die pathophysiologischen Ursachen der Spastik sind zwar nicht vollständig geklärt, es gibt jedoch wesentliche Hinweise auf Mechanismen, die zur Spastik nach Schlaganfall beitragen. Im Folgenden werden vier dieser Mechanismen näher erläutert.

Zum einen konnten Veränderungen an spinalen Verschaltungen zwischen Afferenzen und Motoneuronen nachgewiesen werden (Burke et al., 2013). Bei den Afferenzen der Spinalmotorik spielen die Muskelspindeln mit Ia- und II-Afferenzen eine große Rolle, da sie sowohl die monosynaptischen Muskeldehnungsreflexe vermitteln, als auch über Interneurone inhibitorisch auf Antagonisten wirken (Klinke und Bauer, 2003). Es gibt verschiedene Möglichkeiten die afferente Wirkung zu variieren.

- I. Durch Aktivierung der γ -Motoneurone in den Muskelspindeln kann die Sensitivität der Muskelspindel gesteigert werden, was zu einer erhöhten Erregbarkeit von α -Motoneuronen führt.
- II. Bei der präsynaptischen Hemmung kann die Transmitterfreisetzung der Afferenz durch Anlagerung einer axoaxonischen Synapse herunterreguliert werden.
- III. Ein weiterer Mechanismus ist die homosynaptische Depression. Eine niederfrequente Aktivierung der Ia-Afferenzen führt zu einer verminderten Transmitterausschüttung aus der präsynaptischen Endigung und folglich zu abgeschwächten EPSPs (exzitatorischen postsynaptischen Potenzialen). Die homosynaptische Depression ist bei Patienten mit Spastik auf der paretischen Seite und in Ruhe vermindert (Beswick und Evanson, 1957; Burke et al., 2013; McNulty et al., 2008).

Zum anderen werden Veränderungen in den Reflexwegen, die die Erregbarkeit von Motoneuronen beeinflussen und zentral moduliert werden können, als ursächlich für die Tonuserhöhung bei Spastik diskutiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Verlust zentraler Kontrolle bei Patienten mit Spastik zu einer fehlerhaften Steuerung der Renshaw-Hemmung, einer Verstärkung der reziproken Ia-Inhibition und einer verstärkten Bahnung von Ib- und Gruppe-II-Afferenzen führt.

- I. Als Renshaw-Hemmung wird die von Motoneuronen ausgehende postsynaptische Hemmung agonistischer Motoneurone über Interneurone bezeichnet.

- II. Die Rezeptorendigungen der Ia- und II-Afferenzen liegen in den Muskelspindeln und messen Längenänderungen der Muskeln. Mit der reziproken Ia-Inhibition werden Antagonisten gehemmt und Agonisten aktiviert.
- III. Ib-Afferenzen aus den Sehnenorganen hemmen auf dem di- und trisynaptischen Wege agonistische Motoneurone und regulieren somit die Muskelspannung.

Die eingeschränkte Funktionalität dieser Reflexwege könnte sowohl zur Hyperreflexie bei Spastik beitragen, als auch verantwortlich für Spastik begleitende Symptome wie Ungeschicklichkeit und ungewollte Co-Kontraktionen von Muskelgruppen sein (Burke et al., 2013; Klinker und Bauer, 2003).

Überdies wird vermutet, dass die Veränderung intrinsischer Eigenschaften von Motoneuronen eine erhöhte Erregbarkeit spinaler Motoneurone verursacht (Berlit, 2011; Burke et al., 2013; Okuma und Lee, 1996). Möglicherweise kommt es durch die Unterbrechung kortikospinaler Bahnen und folglich des Inputs zu den Motoneuronen zu Adaptionsmechanismen mit persistierendem Einstrom durch spezielle Calcium- und Natriumkanäle in die Motoneurone. Die daraus resultierende Erhöhung der Plateau-Potenziale könnte zu einer übersteigerten Reaktion auf Input und zu einer Hypersensitivität gegenüber endogenen Transmittern führen (Burke et al., 2013).

Ferner führen Parese und Immobilisation zu sekundären Veränderungen des Muskelgewebes. Durch die Inaktivität des Muskels nimmt die Proteinsynthese ab. Es bilden sich vermehrt Kollagenfasern auf Kosten der Muskelfasern und der Fettgehalt der Skelettmuskeln nimmt zu. Die Abnahme der Durchblutung und Gefäßdichte führt zu degenerativen Veränderungen am Muskel-Sehnen-Übergang (Gracies, 2005a).

Zusammenfassend stellt Abbildung 1-1 die an der Pathologie der Spastik beteiligten Mechanismen dar.

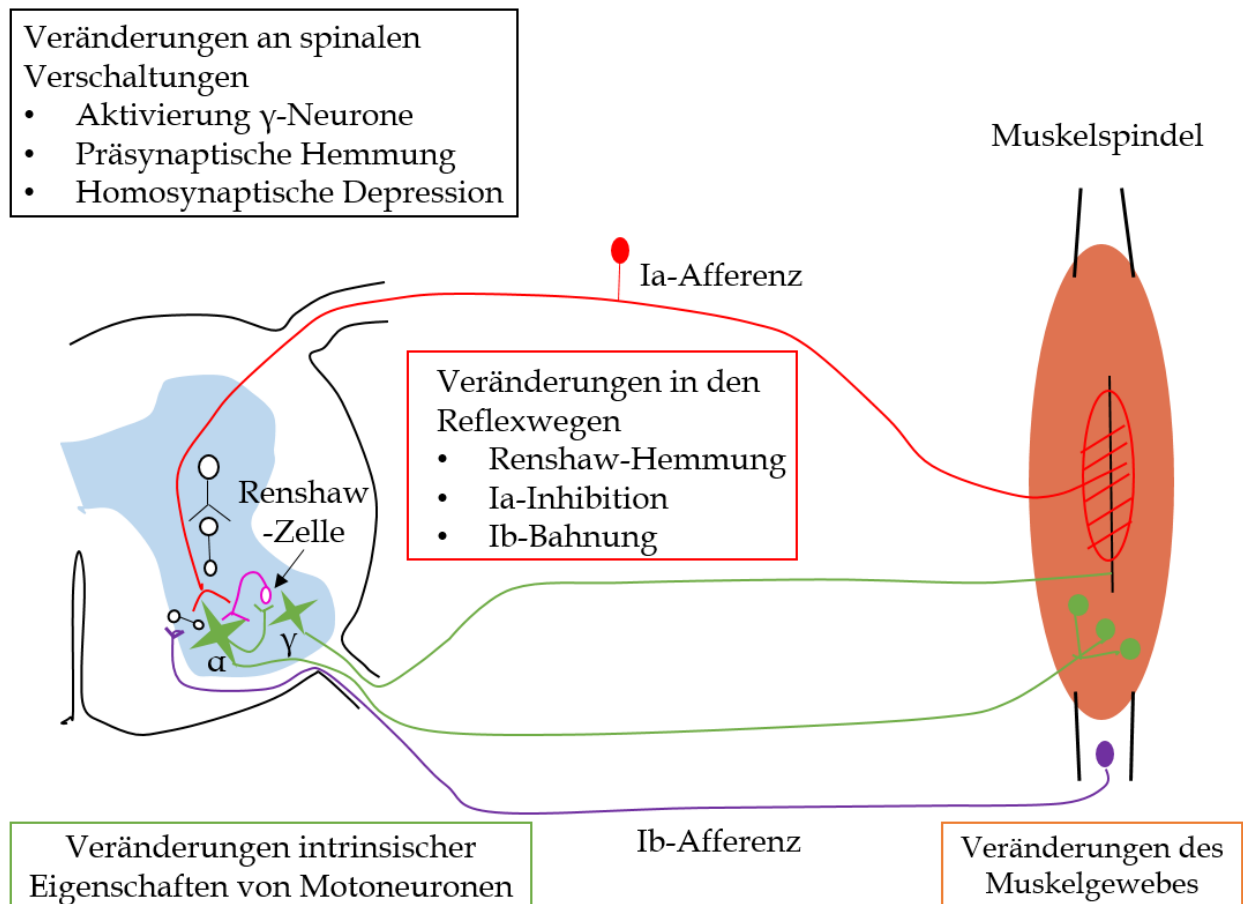


Abbildung 1-1: Pathomechanismen der Spastik, abgebildet sind vier an der Spastikentstehung beteiligte Mechanismen: 1. Veränderungen an spinalen Verschaltungen, 2. Veränderungen in den Reflexwegen (rot), 3. Veränderungen intrinsischer Eigenschaften von Motoneuronen (grün), 4. Veränderungen des Muskelgewebes (orange) (umgezeichnet nach Burke et al., 2013; Schmidt und Lang, 2010).

1.1.3 KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DER SPASTIK UND DER DAMIT EINERGEHENDEN SYMPTOME

Die Spastik ist nur eines von vielen Symptomen, die mit einer Läsion der sensomotorischen kortikospinalen Bahnen einhergehen und aus pathophysiologischer Sicht nicht klar voneinander abgrenzbar sind. Das UMN-Syndrom ist ein Konzept, welches diesen Zusammenhang beschreibt. Es kann durch Schlaganfall, multiple Sklerose, Erkrankungen des Rückenmarks, infantile Zerebralparese und andere neurologische Erkrankungen ausgelöst werden, die Läsionen des oberen Motoneurons oder seiner Bahnen auf Höhe des Gehirns, des Hirnstamms oder des Rückenmarks verursachen (Mayer und Esquenazi, 2003; Rekan, 2010). Hierbei wird zwischen Plus- und Minussymptomen unterschieden. Die Minussymptomatik ist von einer Reduktion motorischer Aktivität gekennzeichnet, die Plussymptomatik von einer Steigerung derselben. Der größere Anteil an der Entstehung funktioneller Defizite wird der Minussymptomatik zugeschrieben, die schwerer zu behandeln ist (Barnes und Johnson, 2008). Eine Übersicht über die Symptome des UMNS gibt Tabelle 1-1.

Tabelle 1-1: Plus- und Minussymptomatik des UMNS (Barnes und Johnson, 2008); UMNS: Upper motor neuron syndrom \triangleq Syndrom des ersten motorischen Neurons

Plussymptome	Minussymptome
Pyramidenbahnzeichen	Parese
Kloni	Ermüdbarkeit
Flexor- und Extensorspasmen	Feinmotorische Störung
Abnorme Körperhaltung	
Spastische Muskeltonusaktivität mit gesteigerten Muskeldehnungsreflexen, verbreiterten Reflexzonen und willkürlicher Co-Kontraktion	

Plussymptome wie gesteigerte Muskeleigenreflexe und positives Babinski-Zeichen haben eher diagnostischen Stellenwert, tragen aber nicht maßgeblich zur Funktionseinschränkung bei. Das Auftreten von Kloni jedoch, welche durch Trigger (z.B. Gehen) ausgelöst werden können oder auch sporadisch auftreten, können beeinträchtigende behandlungsbedürftige Formen annehmen (Barnes und Johnson, 2008).

Gracies zeigt drei Beeinträchtigungen auf, die mit der Spastik einhergehen. Erstens die Parese mit dem Verlust der Fähigkeit motorische Einheiten zu aktivieren. Zweitens die durch die Parese verursachte Immobilisation, welche zu Muskelverkürzung und Gelenkkontrakturen führt (s. 1.1.2) und drittens spastische Muskeltonusaktivität mit übersteigter Reflexantwort auf Dehnung und spastischen Co-Kontraktionen, welche wiederum die willkürliche Bewegung von Muskelgruppen erschweren. Die spastische Muskeltonusaktivität ist eine unwillentliche tonische Muskelkontraktion, die auf Dehnungsreize sensibel ist und nach einer willkürlich ausgeführten Kontraktion lange anhalten kann. Den Patienten ist es nicht möglich den entsprechenden Muskel willkürlich zu entspannen, was eine abnormale Haltung sowie eine starke Funktionseinschränkung verursacht (Gracies, 2005a, 2005b). Flexor- und Extensorspasmen können spontan oder nach Stimulation auftreten, eine dauerhafte Haltung in einer bestimmten Position erzwingen und extrem schmerzhaft sein (Barnes und Johnson, 2008). Unter spastischer Co-Kontraktion versteht man die übersteigerte Aktivierung antagonistischer Muskelgruppen bei willentlicher Bewegung agonistischer Muskeln, was aktive Bewegungen erheblich einschränken kann (Gracies, 2005a, 2005b).

Letztendlich kann die Vielzahl der mit der Spastik einhergehenden oder von ihr verursachten Symptome zu einer gravierenden Behinderung führen, die individuell je nach Ausprägung der Symptome im Schweregrad erheblich variiert. Kontrakturen, Immobilität und Spastik können starke Schmerzen, Druckstellen, Ungeschicklichkeit und eine Beeinträchtigung der Feinmotorik verursachen, was zu einer deutlichen Einschränkung in der Verrichtung alltäglicher Aufgaben führen kann. Häufig sind die Patienten nicht in der Lage sich selbstständig zu versorgen, da die

funktionellen Beeinträchtigungen ihnen große Schwierigkeiten bei der Essenszubereitung, der Körperpflege und beim Ankleiden bereiten. Des Weiteren leiden viele Patienten mit Spastik nach Schlaganfall unter Mobilitätseinschränkungen, welche von einem unbeholfenen Gangbild mit vermehrten Stürzen bis hin zur Rollstuhlpflichtigkeit reichen können. Dies führt häufig eine Pflegebedürftigkeit herbei. Die Patienten sind in ihrer Lebensqualität eingeschränkt, was sekundär zu psychischen Beeinträchtigungen mit Angstentwicklung und Depression führen kann (Barnes und Johnson, 2008; Sommerfeld et al., 2004; Wissel et al., 2009).

1.1.4 THERAPIE DER SPASTIK

Die Spastik kann nach topologischen Gesichtspunkten als fokal, segmental, multifokal oder generalisiert klassifiziert werden, was für die Therapie von Bedeutung ist. Eine fokale Spastik ist demnach auf nah beieinander liegende Muskeln, die höchstens ein oder zwei Gelenke einschließen, begrenzt, während eine multifokale Spastik mehrere Fokusse an anatomisch voneinander getrennten Regionen betrifft. Eine segmentale Spastik schließt mehrere angrenzende anatomische Regionen einer Extremität ein. Als generalisierte Spastik würde eine Tetraspastik bezeichnet werden (Diener, 2012; Wissel et al., 2009).

In den aktuellen Leitlinien zur Therapie des spastischen Syndroms der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird folgender Stufenplan empfohlen:

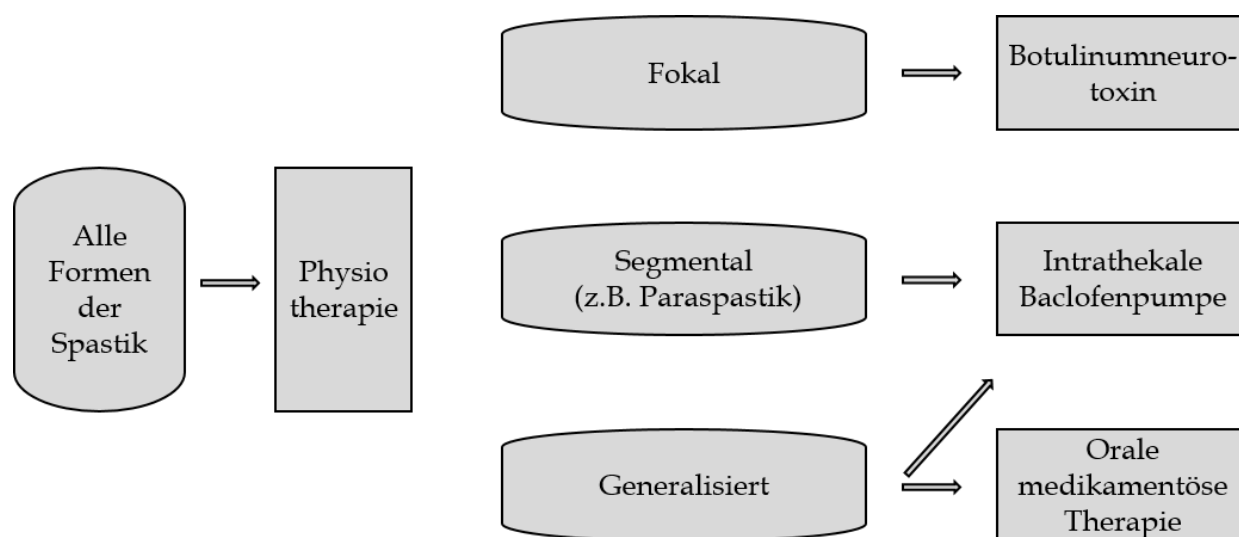


Abbildung 1-2: Stufentherapie der Spastik, abgebildet sind die Empfehlungen zur Therapie der Spastik nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (umgezeichnet nach Diener, 2012).

1.1.4.1 PARAMEDIZINISCHE THERAPIEVERFAHREN

Physiotherapie wird nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie für alle Formen der Spastik empfohlen (Diener, 2012). Eine aktuelle Studie zeigt, dass in Deutschland 97 %

der Patienten mit Spastik nach Schlaganfall physiotherapeutisch behandelt werden (Egen-Lappe et al., 2013).

Dabei können viele unterschiedliche Therapieformen zur Anwendung kommen. In der Spastiktherapie wird unter anderem konventionelle Physiotherapie nach verschiedenen Schulen (z.B. Bobath, Vojta), Krafttraining, repetitives funktionell-motorisches Training, gerätegestützte Therapie, Laufbandtherapie, passives Dehnen und das Anlegen von Orthesen eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Methoden wurde durch zahlreiche Studien belegt (Ansari und Naghdi, 2007; Gracies, 2001; Logan, 2011; Patten et al., 2013; Pizzi et al., 2005).

Des Weiteren wurde in Studien ein positiver Effekt der transkutanen Elektro- und Magnetstimulation zur Reduktion der Spastik nachgewiesen (Sahin et al., 2012; Struppler et al., 2003), während für die Anwendung von peripherer Muskelvibration in einer aktuellen Studie kein Spastik reduzierender Effekt gezeigt werden konnte (Tankisheva et al., 2013).

Der Einsatz therapeutischer transkranieller Magnetstimulation bei Spastik hat widersprüchliche Ergebnisse geliefert (Barros Galvão et al., 2013; Etoh et al., 2013; Liepert, 2012). Eine Studie zeigte, dass die transkranielle Magnetstimulation in Assoziation mit physikalischer Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Spastik führen kann. Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe (Barros Galvão et al., 2013).

1.1.4.2 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Bei Patienten, die unter einer generalisierten Spastik leiden, können oral verabreichte antispastische Medikamente gegeben werden. Baclofen ist das am häufigsten eingesetzte Medikament. Es kommen jedoch auch andere Medikamente zum Einsatz. Eine Übersicht über mögliche Medikamente und deren Wirkmechanismus zeigt Tabelle 1-2.

Tabelle 1-2: Orale antispastische Medikation (umgezeichnet nach Better und Jörg, 2002; Diener, 2012; Sommerfeld et al., 2012)

Medikament	Wirkmechanismus
Baclofen	wirkt agonistisch an GABA _B -Rezeptoren → Hemmung von spinalen monosynaptischen- und polysynaptischen Reflexen
Tizanidin	wirkt agonistisch an zentralen α_2 -Rezeptoren → präsynaptische Hemmung polysynaptischer Reflexaktivität exzitatorischer Interneurone
Dantrolen	wirkt peripher durch Beeinflussung der elektromechanischen Kopplung am Skelettmuskel → Verringerung Kontraktion
Benzodiazepine	wirken agonistisch an GABA _A -Rezeptoren → Verstärkung der supraspinalen Hemmung
Tolperison	wirkt membranstabilisierend im ZNS, hemmt spinal mono- und polysynaptische Reflexe

Alle genannten Medikamente können Nebenwirkungen wie Verstärkung von Paresen, Benommenheit und Schwindel verursachen. Dies ist vor allem bei Patienten mit Spastik nach Schlaganfall problematisch, da es zur Aggravation bestehender Paresen kommen kann, was die Bewältigung von Alltagsaktivitäten erschwert (Besser und Jörg, 2002; Diener, 2012; Sommerfeld et al., 2012).

Für Patienten mit starker generalisierter Spastik, bei denen die orale medikamentöse Therapie nicht zur Verbesserung der Symptome geführt hat, besteht die Möglichkeit einer intrathekalen Baclofen-Therapie, was nachweislich zu einer Verminderung der durch die Spastik verursachten funktionellen Beeinträchtigung führen kann (Sampson et al., 2002).

Zur Behandlung der fokalen Spastik wird erfolgreich Botulinumneurotoxin (BTX) eingesetzt. Dieser Therapieansatz wird im folgenden Kapitel näher erläutert.

1.2 BOTULINUMNEUROTOXIN

BTX wird unter anaeroben Bedingungen von dem grampositiven, stäbchenförmigen Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet. In kontaminierten luftabgeschlossenen Nahrungsmitteln, also meist in Konservendosen, vermehrt sich das Exotoxin rasch und kann eine lebensbedrohliche Lebensmittelvergiftung, den Botulismus auslösen (Kreyden et al., 2000). Es gibt sieben verschiedene Serotypen des BTX (A, B, C1, C2, D, E, F). Therapeutisch wird überwiegend das BTX A eingesetzt (Berlit, 2011).

1.2.1 WIRKMECHANISMUS UND EFFEKTE IN DER SPASTIKTHERAPIE

In cholinergen Nervenendigungen von motorischen Efferenzen wird das Exotoxin durch aktiven Transport aufgenommen. Es besteht aus einer schweren und einer leichten Proteinkette. Die Aufnahme an der präsynaptischen Membran wird durch die schwere Kette vermittelt. In der Nervenendigung angelangt, kommt es zu einer Komplexbildung der leichten Proteinkette, einer zinkbindenden Metalloprotease, mit einem Bestandteil (SNAP-25) der Membran acetylcholinegefüllter Vesikel. BTX A spaltet SNAP-25 (synaptosome-associated protein) und verhindert so die Verschmelzung des acetylcholinspeichernden Vesikels mit der Plasmamembran. Infolgedessen wird die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt verhindert, wodurch die neuromuskuläre Übertragung unterbunden wird, was zu einer vorübergehenden Muskelparese führt (Berlit, 2011; Breidenbach und Brunger, 2004).

Die Parese setzt abhängig von der Dosierung des BTX A nach drei bis sieben Tagen ein. Nach wiederholter Injektion über einen längeren Zeitraum kann die Denervierung zur Atrophie der

vom betroffenen Nerv versorgten Muskelfasern führen. Nach ungefähr einer Woche bilden sich neue neuromuskuläre Endplatten unter Aussprossung der Axonenden aus. Dieser Prozess kann bis zu zwölf Wochen andauern, was mit der Wirkdauer des BTX korreliert (Berlit, 2011; Block, 2013; Juzans et al., 1996). Es konnte gezeigt werden, dass durch die Injektion von BTX in spastisch überaktiven Muskeln der Muskeltonus signifikant vermindert werden kann, wodurch eine Verbesserung der passiven Funktion erreicht werden kann (Bakheit et al., 2001; Brashear et al., 2002a; Burbaud et al., 1996; Cardoso et al., 2005; Gordon et al., 2004; Kaňovský et al., 2011, 2009; Rosales und Chua-Yap, 2008; Simpson et al., 1996; Yablon et al., 2011).

Mögliche Einflüsse auf die Verbesserung der aktiven Funktion können auf weitere neurophysiologische Effekte des BTX zurückgeführt werden, die über die oben beschriebene Blockade an der neuromuskulären Endplatte hinausgehen. Demnach könnte BTX auch Wirkungen auf das zentrale Nervensystem haben, welches es durch retrograden axonalen Transport erreicht. Dieser Mechanismus konnte in Tierversuchen nachgewiesen werden (Antonucci et al., 2008). Es wird vermutet, dass BTX so zu einer verminderten Renshaw-Hemmung und einer erhöhten präsynaptischen Hemmung führen kann, was die gesteigerte Erregbarkeit der Motoneurone reduzieren würde. Da Veränderungen in diesen Reflexwegen als mitverantwortlich für die Entstehung der Spastik angenommen werden (s. 1.1.2), würde der Angriffspunkt des BTX an diesen primären Mechanismen der Spastikentstehung eine Verbesserung der aktiven Funktion erklären (Gracies, 2004). Ein weiterer Grund für die verbesserte aktive Funktion durch BTX könnte sein, dass durch die Reduktion des Muskeltonus die Bedingungen für ein funktionelles Training verbessert werden (Wissel et al., 2009).

Eine Reduktion des spastischen Muskeltonus führt zudem zu einer Verminderung der durch die Spastik induzierten Schmerzen. Überdies konnte in Tierversuchen eine analgetische Wirkung von BTX nachgewiesen werden. Diese wurde unter anderem durch Verhinderung der Freisetzung von Substanz P und daraus resultierender Hemmung nozizeptiver Aktivierung sowie durch antiinflammatorische Effekte erreicht (Barnes, 2003; Göbel et al., 2003).

1.2.2 PRÄPARATE, DOSIERUNG UND SICHERHEIT

Es gibt verschiedene Präparate von BTX A. Die gängigsten sind Botox®, Dysport® und Xeomin®. Die Dosierung wird in MU (mouse units) angegeben, wobei diese Einheiten hinsichtlich ihrer Aktivität nicht vergleichbar sind. So enthält eine Ampulle Botox 100 MU, eine Ampulle Dysport dagegen 500 MU. Der Umrechnungsfaktor ist nicht klar definiert, wird jedoch derzeit meist mit 3:1 angegeben. Das heißt 3 MU Dysport entsprechen etwa 1 MU Botox oder Xeomin (Benecke et al., 2005; Block, 2013; Ranoux et al., 2002; Sampaio et al., 2004; Wohlfarth et al., 2009).

Während die zugelassene Höchstdosis für Dysport bei 1000 MU und die für Botox bzw. Xeomin bei 400 MU liegt, sollte eine maximale Dosis von 1500 MU Dysport und 600 MU Botox bzw. Xeomin zur Therapie der Spastik bei Erwachsenen pro Injektionssitzung nicht überschritten werden (Wissel et al., 2009). Des Weiteren muss die therapeutische Dosis für jeden Patienten individuell festgelegt werden. Hier wird mit einer niedrigen Dosis begonnen, die bis zum Erreichen der gewünschten Wirksamkeit auftitriert wird (Wissel et al., 2009).

Die Diffusion in benachbartes Gewebe kann je nach Dosierung, Volumen und Anatomie der Injektionsstelle variieren. Bei Verwendung von therapeutischen Dosen zur Behandlung der fokalen Spastik sind jedoch keine relevanten systemischen Nebenwirkungen bekannt. Für alle Botulinumneurotoxinpräparate wurde unabhängig von der Indikation das Risiko für das Auftreten von unerwünschten systemischen Nebenwirkungen wie Aspiration oder Dysphagie mit sehr selten angegeben. Häufig wurde über eine Schwäche der Muskulatur sowie über Schwellung, Hämatom und lokale Schmerzen am Injektionsbereich berichtet. Selten sind Hautrötung, Fieber und grippeähnliche Symptome aufgetreten; gelegentlich ist es zu Juckreiz und neuralgischer Schulteramyotrophie gekommen (Block, 2013). Als Kontraindikationen für die Behandlung mit BTX gelten Myasthenia gravis und Lambert-Eaton-Syndrom, Gerinnungsstörungen, Schwangerschaft, Infektionen an der vorgesehenen Injektionsstelle, eine ausgeprägte Schwäche oder Atrophie des zu injizierenden Muskels sowie eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber BTX A (Block, 2013). Insgesamt wurden bei umfassender klinischer Erfahrung mit BTX über sehr wenige unerwünschte Nebenwirkungen berichtet und die Sicherheit von BTX wurde in der Literatur vielfach belegt (Naumann et al., 2006; Wissel et al., 2009). Eine Verstärkung der Wirkung von BTX wurde bei der Gabe von folgenden Medikamenten beobachtet: Aminoglykosidantibiotika, Spectinomycin, Polymyxine, Tetrazykline, Lincomycin und Tubocurarin-Muskelrelaxantien. Eine Abschwächung der BTX Wirkung kann hingegen durch 4-Aminochinolone verursacht werden (Block, 2013).

Da BTX häufig bei chronischen Erkrankungen zum Einsatz kommt, ist in vielen Fällen eine Behandlung über einen langen Zeitraum mit wiederholten Injektionen erforderlich, was zu einer Bildung von Antikörpern gegen BTX führen kann mit der Gefahr eines sekundären Therapieversagens. Die Entwicklung von Antikörpern ist von vielen unterschiedlichen Faktoren abhängig, die entweder das Produkt (z. B. Herstellungsverfahren, Zusammensetzung) oder die Behandlung (z. B. Dosis, Behandlungsintervalle, vorherige Impfungen) betreffen. Laut einer aktuellen Studie entwickelten lediglich 0,5 % eines Patientenkollektivs, die aufgrund einer Spastik über einen längeren Zeitraum mit Botox behandelt wurden, neutralisierende Antikörper (Naumann et al., 2013).

1.2.3 EINSATZ VON BTX ZUR BEHANDLUNG DER SPASTIK

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie des spastischen Syndroms ist die lokale Injektion von BTX A als evidenzbasierte Behandlung der Wahl bei fokaler, multifokaler und segmentaler Spastik empfohlen. In Deutschland ist die Therapie mit BTX A zur Behandlung der Spastik der oberen Extremität seit 2001 zugelassen. Die Ziele dieser Therapie sind eine Reduktion des spastischen Muskeltonus, eine Verbesserung der passiven und aktiven Beweglichkeit und eine Verminderung von spastikassozierten Schmerzen (Diener, 2012).

Zahlreiche randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien und Metaanalysen belegen die Wirksamkeit von BTX A in der Reduktion des Muskeltonus und der Spastik, sowie in der Verbesserung der passiven Funktion (Bakheit et al., 2001; Brashear et al., 2002a; Burbaud et al., 1996; Cardoso et al., 2005; Gordon et al., 2004; Kaňovský et al., 2011, 2009; Rosales und Chua-Yap, 2008; Simpson et al., 1996; Yablon et al., 2011). Des Weiteren wurden in einer Metaanalyse zehn randomisierte, kontrollierte Studien analysiert, die überdies die Wirksamkeit von BTX A zur Verbesserung der aktiven Funktion untersucht haben. Die Ergebnisse der einzelnen Studien variieren zwar stark, insgesamt konnte jedoch eine moderate Verbesserung gezeigt werden (Foley et al., 2013). BTX A führt zudem durch die Reduktion des Muskeltonus zu Erleichterungen in der Pflege (z.B. bei der Reinigung der Handinnenflächen und beim Nägelschneiden) (Rousseaux et al., 2002). Ferner konnte eine durch BTX A Therapie bedingte Schmerzreduktion bei spastikassozierten Schmerzen (Wissel et al., 2000) sowie bei hemiplegischen Schulterschmerzen (Castiglione et al., 2011; Lim et al., 2008; Singh und Fitzgerald, 2011; Yelnik et al., 2007) nachgewiesen werden.

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sowie im Europäischen Consensus Statement wird eine Kombinationstherapie aus BTX A und anderen Interventionen empfohlen (Diener, 2012; Wissel et al., 2009). Hier haben sich die Kombinationen aus BTX und aktivem Funktionstraining, redressierenden Behandlungen oder funktioneller Elektrostimulation als geeignet erwiesen, um den Effekt des BTX zu verstärken (Diener, 2012; Hesse et al., 1998).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten BTX zu applizieren. Die Injektion kann unter Verwendung von Hilfsmitteln apparativgestützt erfolgen sowie ausschließlich nach anatomischen Kenntnissen. Wird apparativgestützt injiziert, kommen vor allem die EMG- (Elektromyographie) sowie die ultraschallgestützte Injektion zum Einsatz. Im Europäischen Consensus Statement wird eine apparativgestützte Injektion zur Behandlung der Spastik empfohlen (Wissel et al., 2009). Diese Empfehlung stützt sich jedoch lediglich auf Untersuchungen von Kindern mit infantiler Zerebralparese (Berweck et al., 2004; Chin et al., 2005; Kwon et al., 2010; Py et al., 2009) und auf eine Untersuchung von Patienten mit Dystonie (Molloy et al., 2002). Der Vorteil dieser Methode ist

für Patienten mit Spastik nach Schlaganfall nur unzureichend untersucht. Zwar wurde die Lokalisation der Injektionspunkte bei Injektion durch Orientierung an anatomischen Kennpunkten im Vergleich zur ultraschallgestützten Injektion in einer Studie mit kleiner Fallzahl an Patienten mit Armspastik untersucht und festgestellt, dass ultraschallkontrollierte Injektionen eine präzisere Lokalisation ermöglichen, jedoch wurde nicht der Einfluss auf Spastik und Funktion geprüft (Henzel et al., 2010). Eine aktuelle Studie, die drei verschiedene Injektionstechniken (Injektion nach anatomischen Kenntnissen, EMG- und ultraschallgestützte Injektion) an Patienten mit Spastik nach Schlaganfall untersuchte, zeigte, dass die apparativgestützte Injektion im Vergleich zur „Blindinjektion“ nach einem Monat zu besseren Ergebnissen in der Spastikreduktion und in der passiven Beweglichkeit führte (Picelli et al., 2013). Die Langzeiteffekte wurden hier allerdings nicht untersucht.

Die apparativgestützte BTX-Injektion ist sowohl zeit- als auch kostenaufwendig und in vielen Ambulanzen nicht routinemäßig durchführbar. In einer retrospektiven Studie wurde die Therapie von 126 Patienten mit Spastik nach Schlaganfall in Deutschland ausgewertet. Es zeigte sich, dass keiner dieser Patienten BTX-Injektionen erhielt, obwohl dies die empfohlene Standardtherapie bei fokaler Spastik ist (Egen-Lappe et al., 2013).

Es gibt derzeit keinen definierten Applikationsstandard und es werden sowohl Injektionen nach Inspektion und Palpation sowie EMG- und ultraschallgesteuerte Applikationen durchgeführt.

1.3 ZIELSETZUNG UND AUSGANGSHYPOTHESE

Die primäre Zielsetzung dieser Studie ist es zu untersuchen, ob eine apparativgestützte Injektionstechnik zu einem besseren klinischen Effekt bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall führt. Des Weiteren soll geprüft werden, ob innerhalb der apparativgestützten Techniken EMG und Ultraschall ein Unterschied bezüglich des Einflusses auf die Verbesserung des klinischen Effekts besteht.

In der vorliegenden Studie sollen daher folgende Ausgangshypothesen überprüft werden:

1. Eine apparativgestützte Injektionstechnik führt zu einem besseren klinischen Effekt als die nicht gerätegestützte Injektion.
2. Eine ultraschallgestützte Injektion hat einen besseren klinischen Effekt als eine EMG-gesteuerte Injektion.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 STUDIENDESIGN

In der Botulinumneurotoxin Ambulanz der Neurologie des UKSH Kiel wird die Injektion von BTX zur Behandlung von Patienten mit fokaler oder segmentaler Armspastik routinemäßig durchgeführt. Zur apparativgestützten Injektion werden sowohl Ultraschall als auch EMG verwendet. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung werden die Patienten in regelmäßigen Abständen von zwölf Wochen injiziert.

Für diese Studie wurden die Patienten wie gewohnt injiziert. Die bisherigen Dosierungen und Injektionsschemata wurden während der Teilnahme an der Studie nicht verändert. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde ausschließlich das BTX-Präparat Botox® der Firma Allergan verwendet. Die Injektionsabstände wurden ebenfalls unverändert fortgeführt. Folglich handelt es sich nicht um eine AMG-pflichtige Studie, da weder die Dosis noch die Indikation des BTX gegenüber der laufenden Therapie der Patienten verändert wurde. Die Studie dient lediglich der Ermittlung der optimalen Applikationsart.

Ein Antrag zur Überprüfung der Studienbedingungen gemäß der Deklaration von Helsinki wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorgelegt und genehmigt. Der Ethikantrag befindet sich im Anhang A.

Die Patienten, die gerätegestützt injiziert wurden, erhielten in einem Cross-Over Design jeweils zwei Injektionen unter Ultraschall- und unter EMG-Kontrolle. Dementsprechend wurden die Patienten, die zunächst zwei Injektionen unter Ultraschallkontrolle erhalten hatten, anschließend zweimal unter EMG-Kontrolle injiziert. Indes wechselten Patienten, deren Injektionen zweimalig unter EMG-Kontrolle stattgefunden hatten, nachfolgend zu ultraschallkontrollierten Injektionen. Des Weiteren wurde eine Kontrollgruppe einmalig ohne die Unterstützung von Ultraschall oder EMG injiziert. Da der Injektionsstandard in der Botulinumneurotoxin Ambulanz des UKSH die gerätegestützte Injektion ist, konnten die Patienten in der Kontrollgruppe aus ethischen Gründen nur einmalig ohne Geräte injiziert werden. Vor jeder Injektion wurde der Patient hinsichtlich des klinischen Effektes der vorangegangenen, drei Monate zurückliegenden, Injektion untersucht. Da die Wirkdauer von BTX A etwa zwölf Wochen beträgt (Block, 2013), ist zu diesem Zeitpunkt von einem Wirkminimum auszugehen. Es folgte eine weitere Evaluation des klinischen Effektes vier Wochen nach Injektion zum Zeitpunkt des Wirkmaximums von BTX A (Sommer, 2010).

Der zeitliche Ablauf gestaltete sich für die Patienten in den apparategestützt injizierten Gruppen folgendermaßen: Die erste Injektion erfolgte entweder unter EMG- oder unter Ultraschallkontrolle. Nach vier Wochen fand eine klinische Nachuntersuchung statt. Die zweite Injektion folgte

drei Monate nach der ersten Injektion. Hierbei wurde die gleiche Applikationsart wie in der ersten Injektion verwendet. Vier Wochen später fand erneut eine klinische Evaluation statt. Bei der dritten und vierten Injektion wurde die bisher nicht verwendete Applikationsart angewandt. Auch nach diesen Injektionen folgten klinische Kontrolluntersuchungen im Abstand von vier Wochen. Abbildung 2-1 zeigt den zeitlichen Ablauf der apparategestützt injizierten Gruppen.

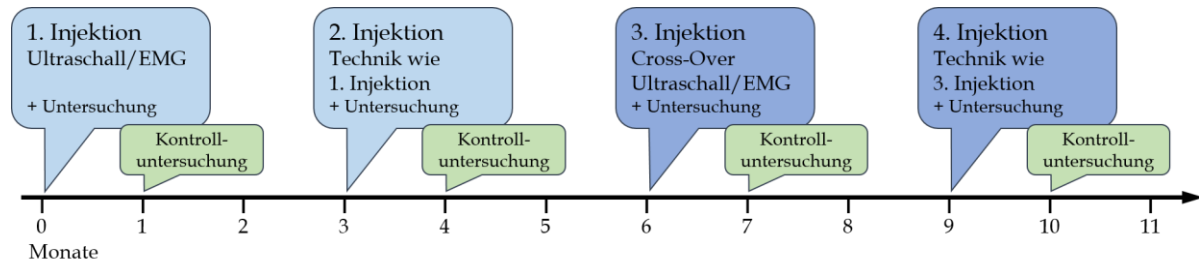


Abbildung 2-1: Zeitlicher Ablauf der gerätegestützt injizierten Gruppen, abgebildet sind die Zeitpunkte der Injektionen und die zum Zeitpunkt der Injektionen durchgeführte klinische Untersuchung (blau) sowie der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung vier Wochen später (grün). Die Patienten in den gerätegestützten Gruppen wurden zweimalig entweder unter sonographischer oder elektromyographischer Kontrolle injiziert (hellblau) und zweimalig mit der Injektionsmethode, die bei den ersten zwei Injektionssitzungen nicht verwendet wurde (dunkelblau). EMG: Elektromyographie

Der zeitliche Ablauf der Kontrollgruppe wird in Abbildung 2-2 verdeutlicht.

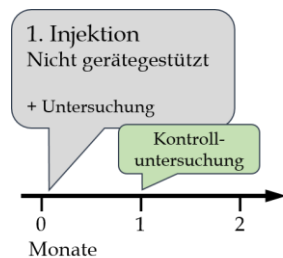


Abbildung 2-2: Zeitlicher Ablauf der Kontrollgruppe, abgebildet sind der Zeitpunkt der Injektion und ersten klinischen Untersuchung (grau) sowie der Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung vier Wochen später (grün).

2.2 UNTERSUCHUNGSMETHODEN

2.2.1 APPARATIVGESTÜTZTE INJEKTION

Für die elektromyographisch kontrollierte Injektion wurde der EMG-Stimulator – 1 der Firma Mind Media verwendet, welcher auch die Stimulation der Muskeln ermöglicht.

Die ultraschallkontrollierte Injektion erfolgte mit Hilfe eines transportablen Ultraschallgeräts der Firma General Electric Company mit dem System Logioe mit einer 12L-RS Linear-Sonde.

Sämtliche Injektionen wurden von derselben Person durchgeführt.

2.2.2 SKALEN

Zur Erhebung der klinischen Effekte kamen Skalen zum Einsatz, die häufig in Studien zur Untersuchung der Spastik angewendet werden. Als primärer Outcome Parameter wurde die Ashworth-Skala gewählt. Der Barthel-Index, der EQ-5D-Fragebogen, die Disability Assessment Scale (DAS) sowie die Evaluation der Patienten wurden als sekundäre Outcome Parameter definiert. Die klinische Untersuchung der Patienten erfolgte anhand der Skalen durch eine zur Injektionstechnik geblindeten Person.

2.2.2.1 ASHWORTH-SKALA

Die Reliabilität der Ashworth-Skala wurde an Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall getestet und erwies sich als zuverlässig (Brashear et al., 2002b; Gregson et al., 1999). In Studien zur Behandlung der Spastik nach Schlaganfall kommt die Ashworth-Skala vielfach zur Anwendung und wird in Metaanalysen zum Vergleich verschiedener Studien eingesetzt (Cardoso et al., 2005; Rosales und Chua-Yap, 2008; Yablon et al., 2011). Die Ashworth-Skala ermöglicht die Bestimmung des Muskeltonus bei passiver Bewegung. In Tabelle 2-1 wird die in dieser Studie verwendete modifizierte Ashworth-Skala (MAS) gezeigt.

Tabelle 2-1: Modifizierte Ashworth-Skala, Skala zur Messung des Muskelwiderstandes während einer passiven Bewegung

Grad	Tonus
0	Keine Zunahme des Muskeltonus
1	Leichte Erhöhung des Muskeltonus, feststellbar durch entweder ein Klappmesser-Phänomen (catch and release) oder einen minimalen Widerstand am Ende des Bewegungsumfanges
1+	Leichte Erhöhung des Muskeltonus, feststellbar durch ein Klappmesser-Phänomen und eine minimale Widerstandserhöhung in weniger als der Hälfte des Bewegungsumfanges
2	Deutliche Erhöhung des Muskeltonus während des ganzen Bewegungsumfanges, die betroffene(n) Extremität(en) kann (können) aber leicht bewegt werden
3	Beträchtliche Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung erschwert
4	Betroffene Extremität ist rigide (in Flexion oder Extension)

2.2.2.2 EQ-5D

Der EQ-5D-Test ist ein Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, der von der EuroQol Group entwickelt wurde. Er wurde bereits in vielen Studien, die zur Untersuchung der Spastik

nach Schlaganfall durchgeführt wurden, zur Bestimmung der Lebensqualität verwendet (Rodgers et al., 2008; Shaw et al., 2010; Urban et al., 2010; Wissel et al., 2010) und hat sich als valide und zuverlässig erwiesen (Greiner et al., 2003). Die Kriterien und Einzelaspekte des EQ-5D sind in Tabelle 2-2 aufgeführt. Eine höhere Punktzahl geht mit einer schlechteren Lebensqualität einher. Es werden maximal 15 Punkte vergeben.

Tabelle 2-2: EQ-5D, gesundheitsbezogene Lebensqualitätsskala

Einzelpunkte	1	2	3
Beweglichkeit/Mobilität	keine Probleme	einige Probleme herumzugehen	ans Bett gebunden
Für sich selbst sorgen	keine Probleme	einige Probleme beim Waschen oder Anziehen	nicht in der Lage sich selbst zu waschen oder anzuziehen
Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeiten, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	keine Probleme	einige Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	nicht in der Lage den alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
Schmerzen/körperliche Beschwerden	keine Probleme	mäßige Schmerzen oder Beschwerden	extreme Schmerzen oder Beschwerden
Angst/Niedergeschlagenheit	keine Probleme	mäßig ängstlich oder deprimiert	extrem ängstlich oder deprimiert

2.2.2.3 BARTHEL-INDEX

Der Barthel-Index ist eine weit verbreitete Skala, um das Ausmaß von Beeinträchtigungen täglicher Aktivitäten festzustellen. Auch der Barthel-Index wurde vielfach in Studien zur Spastik verwendet (Francis et al., 2004; Kong et al., 2012; Rodgers et al., 2008; Shaw et al., 2010). Es werden zehn wichtige Aspekte, die für die selbständige Bewältigung des Alltags unabdingbar sind, beurteilt. Somit kann eine Einschätzung funktioneller Beeinträchtigungen des täglichen Lebens vorgenommen werden. Tabelle 2-3 zeigt den in der Studie verwendeten Barthel-Index. Je höher die erreichte Punktzahl, desto geringer ist die Beeinträchtigung. Es können maximal 100 Punkte erreicht werden.

Tabelle 2-3: Barthel-Index, Index zur Einschätzung funktioneller Beeinträchtigung anhand der Bewertung von Aktivitäten des täglichen Lebens

Parameter	nicht möglich	mit Hilfe, Unterstützung < 50 %		selbständig (auch mit Hilfsmitteln)
1. Essen	0	5 Essen geschnitten, Patient isst selbst		10 normale Kost
2. vom (Rollstuhl) ins Bett, und umgekehrt (incl. Aufsitzen im Bett)	0 keine Sitzbalance 2 Helfer	5 kann sich aufsetzen 1 - 2 Helfer		15
3. Körperpflege (Gesicht waschen, Haare kämmen, rasieren, Zähne putzen)	0	0		5
4. auf bzw. von der Toilette gelangen	0	5 kann sich säubern		10
5. Baden/ Duschen	0	0		5
6. Gehen auf ebenen Grund / Rollstuhlbenutzung	0	5 bewältigt mit Rollstuhl Ecken und Türen ohne Hilfe	10 geht mit Helfer	15 selbstständiges Gehen
7. Treppensteigen	0	5 verbale oder körperliche Unterstützung		10
8. Anziehen	0	5		10 kann alle Kleidungsstücke auswählen und an/ausziehen
9. Blasenkontrolle	0 inkontinent	5 gelegentlich inkontinent (1/Woche)		10
10. Darmkontrolle	0 inkontinent	5 gelegentlich inkontinent (1/Woche)		10

Nach dem Aufsummieren der Punkte in den einzelnen Kategorien kann der Beeinträchtigungsgrad nach Wade anhand Tabelle 2-4 eingeschätzt werden (Collin et al., 1988; Wade und Hewer, 1987).

Tabelle 2-4: Beeinträchtigungsgrade nach Wade, Einteilung zur Auswertung des Barthel-Index und zur Einschätzung der Beeinträchtigung

Beeinträchtigungsgrade	
100 Punkte	unabhängig

75 – 95 Punkte	leicht beeinträchtigt
50 – 70 Punkte	mittelgradig beeinträchtigt
25 – 45 Punkte	schwer beeinträchtigt
0 – 20 Punkte	sehr schwer beeinträchtigt

2.2.2.4 DAS

Eine weitere Möglichkeit die funktionelle Beeinträchtigung zu bestimmen, bietet die Erhebung der DAS (Disability Assessment Scale). Für die Bewertung funktioneller Beeinträchtigungen bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall erwies sich diese Skala als zuverlässig (Brashear et al., 2002b). Der obere Teil der DAS in Tabelle 2-5 zeigt die vier Kategorien der Skala, der untere den Bewertungsmaßstab. Pro Kategorie werden maximal drei Punkte, insgesamt maximal zwölf Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl, desto schwerer ist die Beeinträchtigung.

Tabelle 2-5: Disability Assessment Scale (DAS), Skala zur Untersuchung der funktionellen Beeinträchtigung bei Patienten mit Spastik

Kategorie	Ausmaß der Beeinträchtigung
1) Hygiene <ul style="list-style-type: none"> • Hände waschen • Selbständigkeit bei der Körperpflege (wie leicht fällt es dem Patienten sich zu säubern?) • Nägel schneiden • Ausmaß von Mazerationen, Ulzerationen • Infekte der Handinnenflächen 	0 1 2 3
2) Ankleiden <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes selbstständiges Ankleiden 	0 1 2 3
3) Haltung des Armes <ul style="list-style-type: none"> • In welchem Ausmaß weicht die Armhaltung von der Normalstellung ab? 	0 1 2 3
4) Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> • Durch Armspastik verursachte Schmerzen und Unannehmlichkeiten 	0 1 2 3
Grad	Ausmaß der Beeinträchtigung
0	keine Beeinträchtigung
1	leichte Beeinträchtigung (spürbar, normale Aktivitäten sind jedoch nicht bedeutend eingeschränkt)
2	moderate Beeinträchtigung (normale Aktivitäten erfordern größere Anstrengung oder Unterstützung)
3	schwere Beeinträchtigung (normale Aktivitäten eingeschränkt)

2.2.2.5 SELBSTEVALUATION DER PATIENTEN

Das Erreichen der Therapieziele wurde von den Patienten vier Wochen nach Injektion während der klinischen Untersuchungen nach Tabelle 2-6 evaluiert.

Tabelle 2-6: Selbstevaluation der Patienten, verwendet wurde eine numerische Ratingskala zur Bewertung der Verbesserung oder Verschlechterung der Spastik durch die Therapie vier Wochen nach Injektion auf einer Skala von -4 bis +4.

Veränderung	Score
erhebliche Verschlechterung	-4
deutliche Verschlechterung	-3
mäßige Verschlechterung	-2
geringe Verschlechterung	-1
kein Effekt	0
geringe Verbesserung	+1
mäßige Verbesserung	+2
deutliche Verbesserung	+3
erhebliche Verbesserung	+4

2.3 PATIENTEN

Zur Durchführung dieser Studie wurden 25 Patienten aus verschiedenen neurologischen Kliniken Schleswig-Holsteins rekrutiert. Davon konnten fünfzehn Patienten aus der Botulinumneurotoxin Ambulanz des UKSH Kiel, vier Patienten aus dem Diakonissenkrankenhaus Flensburg und ein Patient aus der Neurologie in Lübeck ausgewertet werden. Die Rekrutierung der Patienten fand von November 2011 bis Juli 2013 statt. Die Einschlusskriterien setzten eine klinische Indikation zur Behandlung der Armspastik, ein Mindestalter von 18 Jahren und eine bestehende Einwilligungsfähigkeit voraus. Ausgeschlossen wurden schwangere Patientinnen, sowie Patienten mit Erkrankungen, die eine gestörte neuromuskuläre Reizleitung verursachen können (z.B. Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton Syndrom). Die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten oder Aminoglykosidantibiotika und eine bekannte Allergie auf BTX führten ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Während der Studie wurden weder die bestehende orale antispastische Medikation noch die gewohnte physio- oder ergotherapeutische Behandlung verändert. Alle Patienten wurden in einem ausführlichen Gespräch mit dem Studienleiter über das Ziel der Studie sowie den zeitlichen Ablauf und die Durchführung der Studie aufgeklärt. Da bis auf zwei Ausnahmen alle Patienten bereits mit BTX behandelt wurden, waren sie mit den Nebenwirkungen

und dem Einsatz von BTX bereits vertraut. Neue Patienten wurden vor Behandlung in der Botulinumneurotoxin Ambulanz und dem Festlegen eines individuellen Injektionsschemas ausführlich über die Risiken einer BTX-Behandlung aufgeklärt. Eine Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit beendet werden. Jeder Patient erhielt ein Aufklärungsprotokoll und erklärte schriftlich sein Einverständnis an der Teilnahme. Sowohl das Aufklärungsprotokoll als auch die Einverständniserklärung sind im Anhang einsehbar.

Von insgesamt 25 eingeschlossenen Patienten fielen im Verlauf der Studie fünf aus. Zwei der Patienten konnten aus medizinischen Gründen nicht weiter an der Studie teilnehmen. Davon erlitt eine Patientin einen erneuten Schlaganfall. Bei der zweiten Patientin ergab sich aufgrund einer Verschlechterung ihres Allgemeinzustandes die Notwendigkeit einer stationären Behandlung. Eine weitere Patientin verstarb im Studienzeitraum aus nicht studienassoziierten Gründen. Zwei Patienten konnten die Studientermine aufgrund logistischer Schwierigkeiten nur unregelmäßig wahrnehmen, sodass die Teilnahme an der Studie nicht weiter möglich war.

Es erfolgte eine Randomisierung der Patienten in drei Gruppen. Von den verbleibenden 20 Patienten wurden 12 Patienten gerätegestützt (3 männlich, 9 weiblich; mittleres Alter $58 \pm 13,1$ Jahre) und 8 Patienten ohne Zuhilfenahme von Geräten (5 männlich, 3 weiblich; mittleres Alter $54,3 \pm 13,8$ Jahre) injiziert. Die demographischen Daten der erfolgreich teilgenommenen Patienten zeigt Tabelle 2-7. Die Patienten sind nach Gruppenzugehörigkeit aufgelistet. Von den 12 Patienten, die gerätegestützt injiziert wurden, begannen fünf mit der Injektion unter Ultraschallkontrolle und wechselten dann zur Injektion unter EMG-Kontrolle (Gruppe 1). Sieben Patienten begannen mit EMG-gestützter Injektion und wechselten dann nach zweimaliger Injektion zur ultraschallgestützten Injektion (Gruppe 2). Die Kontrollgruppe ist Gruppe 3.

Tabelle 2-7: Demographische Daten der in die Auswertung eingeschlossenen Patienten, angegeben sind Geschlecht, Alter, betroffene Armseite, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer mit BTX, Art des Schlaganfalls, BTX-Gesamtdosis und Anzahl der injizierten Muskeln für die Patienten der Ultraschall-/EMG-Gruppe (Gruppe 1), der EMG-/Ultraschall-Gruppe (Gruppe 2) und der Kontrollgruppe (Gruppe 3). BTX: Botulinumneurotoxin; MU: Mouse Units; MCA: Arteria cerebri media; ICB: Intrazerebrale Blutung; PCA: Arteria cerebri posterior; SAB: Subarachnoidalblutung; li: links; re: rechts

Gruppe	Patient	Geschlecht	Alter	Armseite	Erkrankungs- dauer (Mo- nate)	Behandlungs- dauer BTX (Monate)	Art des Schlaganfalls	Gesamtdosis (MU)	Anzahl der injizierten Muskeln
1	P05	m	53	re	122	81	MCA	300	6
	P09	m	66	re	168	102	ICB	260	5
	P13	w	56	re	87	66	MCA, PCA	340	8

	P14	w	44	re	79	71	MCA	250	6
	P15	w	70	li	74	45	MCA	245	5
2	P02	w	70	li	45	38	MCA	300	6
	P03	w	60	re	34	3	MCA	100	2
	P11	w	59	re	159	83	MCA	300	7
	P18	w	78	re	172	96	SAB	250	5
	P19	w	44	li	168	19	SAB	200	5
	P22	w	32	li	56	6	MCA	200	5
	P23	m	64	li	65	0	Ponsinfarkt	200	5
3	P04	w	63	li	159	123	MCA	330	5
	P10	m	52	re	60	50	MCA	130	5
	P16	w	49	li	65	51	MCA	250	6
	P17	m	58	li	84	64	MCA	200	3
	P20	m	57	li	65	0	MCA	260	6
	P21	m	62	re	17	7	MCA	100	4
	P24	w	24	re	127	9	ICB	400	10
	P25	m	69	li	21	8	ICB	300	6

Die Ausgangswerte der klinischen Parameter wurden vor der ersten Injektion gemessen und sind in den folgenden Tabellen aufgeführt. Die erste Tabelle (Tabelle 2-8) zeigt den Muskeltonus nach MAS und somit den primären Outcome Parameter. Bei zwei Patienten musste der Wert für die Handgelenksflexion aufgrund einer Operation, bzw. einer Verletzung am Handgelenk aus der Wertung genommen werden. Dies wurde in den folgenden Untersuchungen ebenso gehandhabt und ist in der Tabelle 2-8 mit „nicht angegeben (n.a.)“ gekennzeichnet.

Tabelle 2-8: Ausgangswerte der modifizierten Ashworth-Skala, angegeben sind die Ausgangswerte der Armadduktion, Armflexion, Pronation, Handgelenksflexion, Fingerflexion im Grund-, Mittel- und Endgelenk, Daumenopposition und Daumenflexion für die Patienten der Ultraschall-/EMG-Gruppe (Gruppe 1), der EMG-/Ultraschall-Gruppe (Gruppe 2) und der Kontrollgruppe (Gruppe 3).

Gruppe	Patient	Armadduktion	Armflexion	Pronation	Handgelenksflexion	Fingerflexion Grundgelenk	Fingerflexion Mittgelenk	Fingerflexion Endgelenk	Daumenopposition	Daumenflexion
1	P05	3	4	4	0	4	3	3	1,5	1
	P09	2	1	1	1	1	3	1	2	1
	P13	0	2	1	2	0	1	0	1	0

	P14	2	1,5	0	1	3	3	3	2	1,5
	P15	0	1,5	0	0	1	2	0	2	0
2	P02	4	4	3	n.a.	4	3	3	2	0
	P03	3	2	1	n.a.	2	1	1	0	0
	P11	1	3	1	1	1	2	1,5	1	1
	P18	2	3	2	3	1,5	0	1	0	1
	P19	3	4	3	4	4	2	2	2	2
	P22	0	1,5	0	1	1	2	1,5	0	1,5
	P23	0	1	0	0	3	2	2	2	2
3	P04	3	3	3	1,5	1	1	1	1	1
	P10	0	1	2	2	0	1	0	0	1
	P16	1	1	1	3	2	2	0	0	0
	P17	2	1	0	0	2	3	0	2	1,5
	P20	1	3	1,5	2	3	3	1	1,5	1,5
	P21	0	1	0	1	3	2	1	0	1
	P24	2	3	1,5	2	3	2	1,5	1,5	0
	P25	2	3	2	4	4	4	4	3	1,5

Die Tabelle 2-9 zeigt die Ausgangswerte der DAS, des Barthel-Index und des EQ-5D.

Tabelle 2-9: Ausgangswerte der sekundären Outcome Parameter, angegeben sind die Ausgangswerte der DAS, des Barthel-Index und des EQ-5D für die Patienten der Ultraschall-/EMG-Gruppe (Gruppe 1), der EMG-/Ultraschall-Gruppe (Gruppe 2) und der Kontrollgruppe (Gruppe 3). DAS: Disability Assessment Scale

Gruppe	Patient	DAS	Barthel-Index	EQ-5D
1	P05	4	100	6
	P09	2	75	10
	P13	6	70	9
	P14	7	60	9
	P15	8	40	10
2	P02	11	50	12
	P03	8	50	12
	P11	6	80	10
	P18	6	80	8
	P19	10	95	10
	P22	4	95	7
	P23	8	85	9
3	P04	8	50	10

P10	7	85	9
P16	10	65	13
P17	9	50	11
P20	11	85	10
P21	10	65	9
P24	4	100	7
P25	4	80	9

2.4 STATISTISCHE ANALYSEN

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte anhand nicht-parametrischer Tests, da es sich bei allen erhobenen klinischen Skalen um Ordinalskalen handelt. Für die abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Die unabhängigen Stichproben wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert.

Die Korrelationsanalysen erfolgten durch die Berechnung des Spearman Rang-Korrelationskoeffizienten, welcher ein Maß für die Stärke eines monotonen Zusammenhangs zwischen mindestens zwei ordinal skalierten Größen darstellt.

Das Signifikanzniveau (α) wurde auf 0,05 festgelegt. Werte unterhalb dieser Grenze wurden als statistisch signifikant gewertet.

Analysiert wurden die erhobenen Daten mit Hilfe des Programms SPSS für Windows.

3 ERGEBNISSE

3.1 VERGLEICH DER PATIENTENGRUPPEN

Zwanzig Patienten nahmen erfolgreich an der Studie teil. Davon wurden zwölf Patienten der gerätegestützt injizierten Gruppe zugewiesen. In dieser Gruppe waren drei männliche und neun weibliche Patienten, deren mittleres Alter $58 \pm 13,1$ (32–78) Jahre betrug. Im Durchschnitt ereignete sich der Schlaganfall 102,42 (34–172) Monate vor Einschluss in die Studie und die Patienten wurden im Mittel bereits 50,8 (0–102) Monate mit BTX behandelt. Sie erhielten durchschnittlich eine BTX-Gesamtdosis von 251,3 (100–340) MU, die sich im Mittel auf 5,4 (2–8) Muskeln verteilte. Die Kontrollgruppe bestand aus acht Patienten, von denen fünf männlich und drei weiblich waren. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug $54,3 \pm 13,8$ Jahre. Ein Schlaganfall ereignete sich durchschnittlich 74,75 Monate vor Teilnahme an dieser Studie und die Behandlung mit BTX erfolgte im Mittel seit 39 (0–123) Monaten. Die durchschnittliche BTX-Gesamtdosis betrug 260 (100–400) MU und die Injektion erfolgte im Mittel in 5,6 (3–10) verschiedene Muskeln.

Es ergab sich für keinen der beschriebenen Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der gerätegestützt injizierten Gruppe und der Kontrollgruppe. Die Tabelle 3-1 zeigt die demographischen Daten der beiden Gruppen in der Übersicht.

Tabelle 3-1: Vergleich demographischer Charakteristika zwischen gerätegestützt injizierter Gruppe und Kontrollgruppe, angegeben sind Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer, Behandlungsdauer mit BTX, Art des Schlaganfalls, BTX-Gesamtdosis, Anzahl der injizierten Muskeln, durchschnittliche Dosierungen der injizierten Muskeln und durchschnittliche Dosierungen in MU pro Muskel nach Körperregion für die EMG- und Ultraschall-Gruppe und die Kontrollgruppe. EMG: Elektromyographie; SD: Standard deviation \pm Standardabweichung; BTX: Botulinumneurotoxin; MU: Mouse Units

	EMG-/ Ultraschall-Gruppe (n = 12)	Kontrollgruppe (n = 8)
Geschlecht (männlich/ weiblich)	3/9	5/3
Alter		
• Mittelwert \pm SD	$58 \pm 13,1$	$54,3 \pm 13,8$
• Minimum - Maximum	32 - 78	24 - 69
Erkrankungsdauer (Monate)		
• Mittelwert	102,42	74,75
• Minimum - Maximum	34 - 172	17 - 159
Behandlungsdauer mit BTX (Monate)		
• Mittelwert	50,8	39
• Minimum - Maximum	0 - 102	0 - 123

Dosierungen BTX Gesamt		
• Mittelwert	251,3	260
• Minimum – Maximum	100 – 340	100 - 400
Anzahl der injizierten Muskeln		
• Mittelwert	5,4	5,6
• Minimum – Maximum	2 – 8	3 - 10
Injizierte Muskeln (Mittelwert Dosierungen in MU)		
• M. pectoralis major	47,5	50
• M. teres major	40	60
• M. biceps brachii	51,9	52,5
• M. triceps brachii	50	
• M. brachialis	40	100
• M. brachioradialis	41,7	36,7
• M. pronator teres	39	33,3
• M. flexor carpi radialis	42,5	40
• M. flexor carpi ulnaris	50	42,5
• M. flexor digitorum superficialis	64,6	66,25
• M. flexor digitorum profundus	50	52
• M. flexor pollicis longus	21,7	18
• M. opponens pollicis	16,7	15
• M. extensor digitorum	30	
• Mm. lumbricales	40	53,3
Durchschnittliche Dosierungen in MU pro Muskel nach Körperregion		
• Arm	46,5	55
• Hand	43,8	41,3
• Finger	56,5	56,5
• Finger + Daumen	51,5	46,9

Auch beim Vergleich der Baselines der klinischen Skalen zum Zeitpunkt der ersten klinischen Untersuchung zu Beginn der Studie konnte für keine Skala ein signifikanter Unterschied der Ausgangswerte zwischen gerätegestützt injizierter Gruppe und Kontrollgruppe festgestellt werden. Da die Selbstevaluation der Patienten zur Bewertung einer Verbesserung oder Verschlech-

terung der Spastik durch die Behandlung zum Zeitpunkt vier Wochen nach der Injektion erhoben wurde, konnte für diese Skala kein Vergleich der Ausgangswerte durchgeführt werden. Die Ausgangswerte der einzelnen Skalen sind der Tabelle 3-2 zu entnehmen.

Tabelle 3-2: Vergleich der Baselines der klinischen Skalen zwischen gerätegestützt injizierter Gruppe und Kontrollgruppe, alle Daten angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung aller klinischer Skalen für die Ultraschall- und EMG-Gruppe und für die Kontrollgruppe; EMG: Elektromyographie; MAS: modifizierte Ashworth-Skala; SD: Standard deviation \triangleq Standardabweichung; BTX: Botulinumneurotoxin; MU: Mouse Units

	EMG-/ Ultraschall-Gruppe (n = 12)	Kontrollgruppe (n = 8)
MAS (Mittelwert \pm SD)		
• Armadduktion	1,7 \pm 1,4	1,4 \pm 1,1
• Armflexion	2,4 \pm 1,2	2 \pm 1,1
• Pronation	1,3 \pm 1,4	1,4 \pm 1,0
• Handgelenksflexion	1,3 \pm 1,3	1,9 \pm 1,2
• Flexion Fingergrundgelenk	2,1 \pm 1,4	2,3 \pm 1,3
• Flexion Fingermittelgelenk	2 \pm 1	2,3 \pm 1,0
• Flexion Fingerendgelenk	1,6 \pm 1,1	1,1 \pm 1,3
• Daumenopposition	1,3 \pm 0,9	1,1 \pm 1,1
• Daumenflexion	0,9 \pm 0,8	0,9 \pm 0,6
• Arm (Adduktion + Flexion)	2,02 \pm 1,19	1,69 \pm 0,96
• Finger (Grund-, Mittel- und Endgelenk)	1,90 \pm 1,01	1,85 \pm 1,09
• Finger + Daumen (Opposition + Flexion)	1,58 \pm 0,78	1,53 \pm 0,89
Sekundäre Outcome Parameter (Mittelwert \pm SD)		
• DAS	6,7 \pm 2,6	7,9 \pm 2,7
• Barthel-Index	73,4 \pm 19,7	72,5 \pm 17,9
• EQ 5D	9,3 \pm 1,8	9,8 \pm 1,8

3.2 GRUPPENINTERNER VERGLEICH ALLER KLINISCHER SKALEN VOR UND NACH INJEKTION

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der klinischen Skalen vor und nach Injektion für die verschiedenen Injektionstechniken (Ultraschall, EMG und ohne Geräte) verglichen werden.

Die Patienten in der gerätegestützt injizierten Gruppe wurden zweimal ultraschallgestützt und zweimal EMG-gestützt injiziert. Um die Ergebnisse vor und nach Injektion zu vergleichen, wurden sowohl aus den zwei Untersuchungen vor der Injektion als auch aus den zwei Untersuchungen nach der Injektion die Mittelwerte für alle Skalen gebildet.

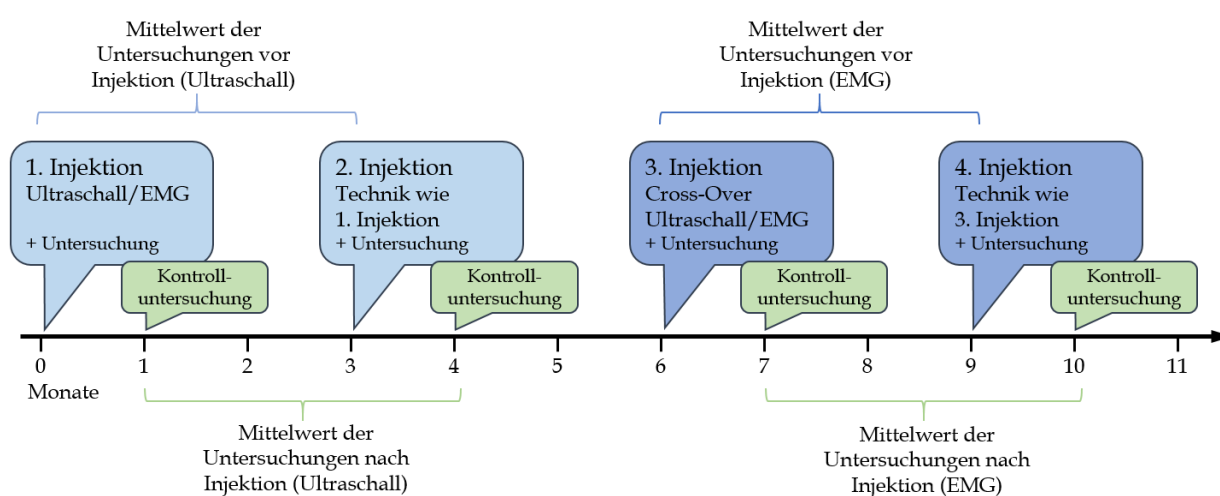


Abbildung 3-1: Bildung der Mittelwerte in den gerätegestützten Gruppen, Darstellung der Bildung der Mittelwerte zum Zeitpunkt vor der Injektion (blaue Klammern oben) und zum Zeitpunkt vier Wochen nach Injektion (grüne Klammern unten) für die EMG- und die Ultraschallgruppe; EMG: Elektromyographie

Im Anschluss wurde die Änderung in den Skalen mit dem non-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test berechnet.

Die Ashworth-Skala ist ein Maß für den Muskeltonus und somit für die Stärke der Spastik. Ein höherer Wert auf der Skala korreliert mit einer stärkeren Spastik. Da wir die modifizierte Ashworth-Skala einsetzten, wurde für die statistische Analyse der Grad 1+ als 1,5 codiert.

Um eine übersichtliche Auswertung der erhobenen Daten zu gewährleisten, wurden die unterschiedlichen Gelenke, die auf eine Spastik hin untersucht wurden, nach anatomischen Regionen zusammengefasst. Der Muskeltonus im Arm wurde anhand der Armflexion- und adduktion beurteilt. Zur Beurteilung des Muskeltonus im Handgelenk wurde die Handgelenksflexion untersucht. Der Muskeltonus in den Fingern wurde durch die Untersuchung der Flexion im Fingergrund-, Fingermittel-, und Fingerendgelenk geprüft. Zusätzlich wurde der Muskeltonus des Daumens anhand der Daumenflexion- und opposition bewertet.

Die Ergebnisse aller klinischen Skalen innerhalb der Gruppen sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3: Vergleich der Ergebnisse der klinischen Skalen innerhalb der Gruppen, alle Daten angegeben als Mittelwerte \pm Standardabweichung sowie p-Wert für alle klinischen Skalen in der Ultraschall-, EMG-, und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt vor Injektion (W0) und vier Wochen nach Injektion (W4); W0: Woche 0/ Zeitpunkt vor der Injektion; W4: Woche 4/ Zeitpunkt 4 Wochen nach Injektion; SD: Standard deviation \triangleq Standardabweichung; DAS: Disability Assessment Scale; EMG: Elektromyographie; BTX: Botulinumneurotoxin

Gruppe		W0 Mittelwert \pm SD	W4 Mittelwert \pm SD	p-Wert
1 Ultraschall	Ashworth Arm	1,80 \pm 0,85	1,40 \pm 0,63	0,021*
	Handgelenk	1,20 \pm 0,75	0,83 \pm 0,80	0,136
	Finger	1,70 \pm 0,78	1,13 \pm 0,73	0,018*
	Finger + Daumen	1,46 \pm 0,65	1,05 \pm 0,62	0,013*
	DAS	6,71 \pm 2,60	6,46 \pm 2,04	0,427
	Barthel	72,91 \pm 16,82	74,58 \pm 15,59	0,365
	EQ-5D	8,88 \pm 1,37	8,67 \pm 1,25	0,327
2 EMG	Ashworth Arm	2,00 \pm 0,90	1,4 \pm 1,00	0,022*
	Handgelenk	1,20 \pm 1,10	0,80 \pm 0,80	0,156
	Finger	1,70 \pm 0,70	1,10 \pm 0,90	0,011*
	Finger + Daumen	1,40 \pm 0,60	1,00 \pm 0,80	0,036*
	DAS	6,80 \pm 2,20	6,40 \pm 2,30	0,382
	Barthel	74,40 \pm 17,50	74,00 \pm 16,30	0,566
	EQ-5D	9,00 \pm 1,80	8,80 \pm 1,60	0,319
3 Kontrolle	Ashworth Arm	1,69 \pm 0,96	1,53 \pm 0,54	0,551
	Handgelenk	1,93 \pm 1,21	1,50 \pm 1,51	0,301
	Finger	1,85 \pm 1,09	1,5 \pm 1,02	0,348
	Finger + Daumen	1,53 \pm 0,89	1,23 \pm 0,73	0,260
	DAS	7,89 \pm 2,70	6,88 \pm 3,56	0,293
	Barthel	72,5 \pm 17,93	73,13 \pm 13,61	0,792
	EQ-5D	9,75 \pm 1,75	8,88 \pm 1,13	0,096

Für die gerätegestützten Injektionstechniken konnte eine signifikante Verbesserung der Spastik für den Arm (EMG p = 0,022; Ultraschall p = 0,021), die Finger (EMG p = 0,011; Ultraschall p = 0,018) und die Finger einschließlich des Daumens (EMG p = 0,036; Ultraschall p = 0,013) nach einer Behandlung mit BTX gezeigt werden. Für die Spastik im Handgelenk ergab sich keine signifikante Verbesserung (EMG p = 0,156; Ultraschall p = 0,136).

Auch in der Kontrollgruppe war eine Verbesserung der Spastik nach Behandlung mit BTX sichtbar, diese war jedoch nicht signifikant (Arm p = 0,551; Handgelenk p = 0,301; Finger p = 0,348; Finger + Daumen p = 0,26).

In Abbildung 3-2 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

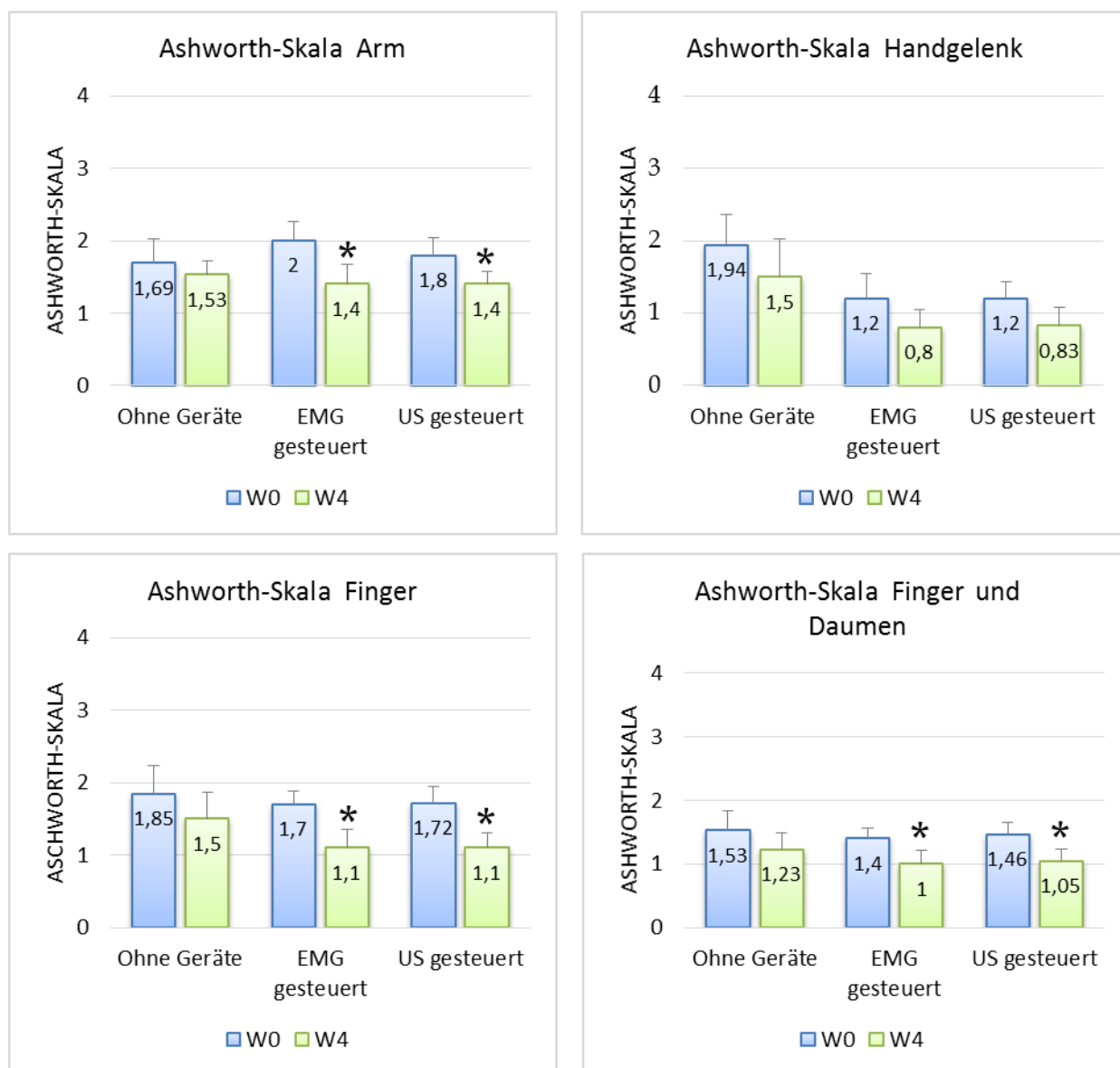


Abbildung 3-2: Auswertung der MAS, Darstellung der Veränderungen in der Ashworth-Skala für den Arm, das Handgelenk, die Finger und die Finger mit Daumen (Diagramm 1-4) vom Zeitpunkt W0 (blaue Säulen) zum Zeitpunkt W4 (grüne Säulen) in allen untersuchten Gruppen (nicht gerätegestützt, EMG und Ultraschall); W0: Woche 0/ Zeitpunkt vor der Injektion; W4: Woche 4/ Zeitpunkt 4 Wochen nach Injektion; EMG: Elektromyographie; US: Ultraschall

Für die sekundären Outcome-Parameter Barthel-Index, EQ-5D und DAS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach Injektion. Die Mittelwerte der Skalen vor und nach Injektion in den verschiedenen Gruppen sind in Abbildung 3-3 dargestellt.

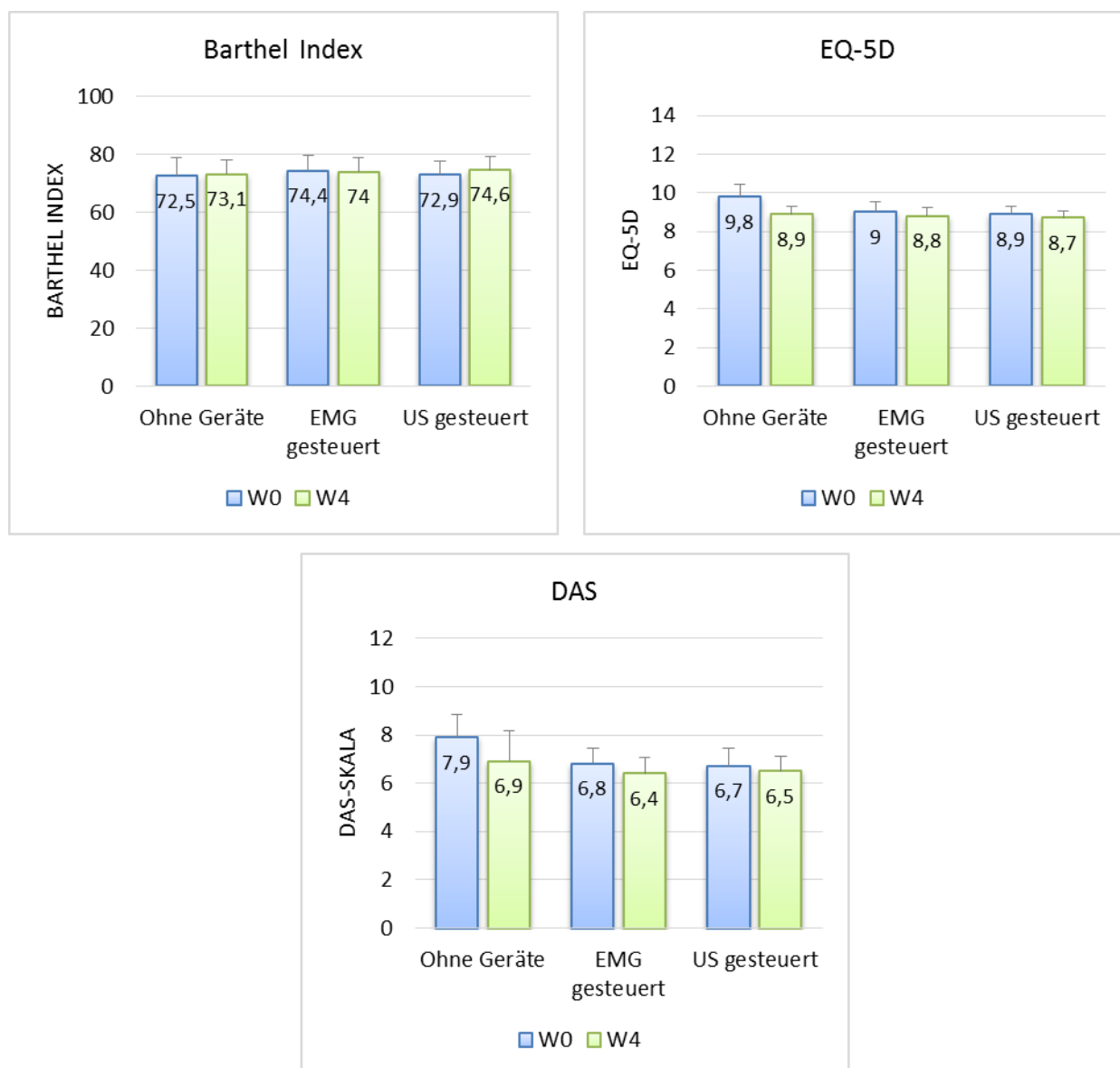


Abbildung 3-3: Auswertung der sekundären Outcome-Parameter, Darstellung der Veränderungen im Barthel Index, im EQ-5D und in der DAS (Diagramm 1-3) vom Zeitpunkt W0 (blaue Säulen) zum Zeitpunkt W4 (grüne Säulen) in allen untersuchten Gruppen (nicht gerätegestützt, EMG und Ultraschall); W0: Woche 0/ Zeitpunkt vor der Injektion; W4: Woche 4/ Zeitpunkt 4 Wochen nach Injektion; DAS: Disability Assessment Scale; EMG: Elektromyographie; US: Ultraschall

Ein hoher Barthel-Index geht mit einem niedrigen Maß an Beeinträchtigung einher, während hohe Werte im EQ-5D und der DAS mit einem größeren Maß an Beeinträchtigung korrelieren.

3.3 VERGLEICH DER INJEKTIONSMETHODEN

Beim Vergleich der verschiedenen Injektionsmethoden anhand aller klinischen Parameter zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Um diesen Vergleich durchzuführen, wurden die Differenzwerte aus den Mittelwerten vor und nach der Injektion gebildet. Zum Vergleich der Selbstevaluation der Patienten wurden die Mittelwerte der beiden klinischen Untersuchungen vier Wochen nach der ersten und vier Wochen nach der zweiten Injektion errechnet.

Die Mittelwerte wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test für die Gruppenvergleiche Kontrolle vs. Geräte, Kontrolle vs. Ultraschall und Kontrolle vs. EMG statistisch ausgewertet. Für den Gruppenvergleich zwischen EMG und Ultraschall erfolgte die Auswertung mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Die p-Werte der Gruppenvergleiche sind in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-4: Vergleich der Injektionsmethoden, angegeben sind die p-Werte im Vergleich der Injektionsmethoden für alle klinischen Skalen. Verglichen wurden Kontrollgruppe vs. gerätegestützte Gruppen, Kontrollgruppe vs. Ultraschall-Gruppe, Kontrollgruppe vs. EMG-Gruppe, Ultraschall-Gruppe vs. EMG-Gruppe. DAS: Disability Assessment Scale; EMG: Elektromyographie

Vergleich der Gruppen	Klinische Skalen	p-Wert
Kontrolle vs. Geräte	Ashworth Arm	0,357
	Handgelenk	0,940
	Finger	0,480
	Finger + Daumen	0,623
	DAS	0,357
	Barthel	0,881
	EQ-5D	0,204
	Selbstevaluation	0,535
Kontrolle vs. Ultraschall	Ashworth Arm	0,571
	Handgelenk	0,965
	Finger	0,473
	Finger + Daumen	0,571
	DAS	0,343
	Barthel	0,851
	EQ-5D	0,238
	Selbstevaluation	0,571
Kontrolle vs. EMG	Ashworth Arm	0,305
	Handgelenk	0,965
	Finger	0,624
	Finger + Daumen	0,792
	DAS	0,521
	Barthel	0,624
	EQ-5D	0,270
	Selbstevaluation	0,624
Ultraschall vs. EMG	Ashworth Arm	0,387
	Handgelenk	0,959
	Finger	0,937
	Finger + Daumen	0,783
	DAS	0,878

	Barthel	0,400
	EQ-5D	0,713
	Selbstevaluation	0,645

Keine der drei analysierten Methoden (EMG-gestützte, ultraschallgestützte und nicht gerätegestützte Injektion) ist einer anderen Methode signifikant überlegen.

3.4 KORRELATIONEN

Ob ein monotoner Zusammenhang zwischen der MAS und den übrigen untersuchten klinischen Skalen besteht, wurde mit dem Spearman Rang-Korrelationskoeffizienten berechnet. Hierfür wurden wie auch beim Vergleich der Injektionstechniken die Differenzwerte aus den Mittelwerten vor und nach der Injektion für die MAS, den Barthel-Index, die DAS und den EQ-5D gebildet. Für die Selbstevaluation der Patienten wurden lediglich die Mittelwerte vier Wochen nach Injektion berechnet, da vor Injektion keine Bewertung der Verbesserung durch die Behandlung stattfinden konnte. Die Selbstevaluation wurde folglich nur zum Zeitpunkt W4 erhoben.

Es zeigte sich zum Zeitpunkt W4 bei der Zusammenfassung aller Patienten unabhängig von der Patientengruppe lediglich zwischen der MAS für die Finger und dem Barthel-Index eine signifikant positive Korrelation ($p = 0,015$ ohne und $p = 0,045$ mit Daumen), was bedeuten würde, dass eine Verbesserung der Spastik (gemessen anhand der MAS) mit einer Verschlechterung im Barthel-Index einhergehen würde. Ansonsten konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen der MAS und den weiteren klinischen Skalen gezeigt werden.

Bei der Betrachtung der Veränderungen in den verschiedenen Untergruppen zwischen den Wochen 0 und 4 korreliert in der Kontrollgruppe die Änderung in der MAS der Finger positiv mit einer Änderung in der DAS ($p = 0,003$ ohne und $p = 0,044$ mit Daumen) und dem Barthel-Index ($p = 0,018$ ohne und $p = 0,014$ mit Daumen). Während sich in der EMG-Gruppe keine Korrelationen fanden, zeigte sich in der Ultraschallgruppe hingegen eine negative Korrelation zwischen einer Änderung der DAS und der MAS der Finger mit Daumen ($p = 0,015$). Des Weiteren ergab sich in der Ultraschallgruppe eine positive Korrelation ($p = 0,004$) zwischen Barthel-Index und MAS für die Armadduktion. Die positiven Korrelationen zwischen MAS und DAS bedeuten insbesondere bei den Fingern, dass eine Reduktion in der MAS mit einer Reduktion in der DAS einhergeht. Allerdings konnte dieses Ergebnis nicht in den beiden gerätegestützt injizierten Gruppen bestätigt werden. Während es in der EMG-Gruppe keine Korrelationen zwischen diesen beiden Parametern gab, zeigte sich in der Ultraschallgruppe, dass eine Abnahme der Spastik mit einer Verschlechterung in der DAS einhergeht. Auch die positiven Korrelationen zwischen

Barthel-Index und MAS deuten eine Verschlechterung im Barthel-Index bei Abnahme der Spastik an. Aufgrund dieser inkonsistenten Befunde und da es sich überdies bei der Kontrollgruppe um die kleinste Gruppe mit acht Patienten handelt, ist hier eine Schlussfolgerung nur begrenzt möglich. Man kann daraus allenfalls schließen, dass möglicherweise eine Anwendung der Geräte letztlich keinen Einfluss auf die Funktionsverbesserung im täglichen Leben hat.

4 DISKUSSION

4.1 ERGEBNISSE

Das Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob eine apparativgestützte Injektionstechnik zu einem besseren klinischen Effekt bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall führt und ob innerhalb der apparativgestützten Techniken EMG und Ultraschall ein Unterschied bezüglich des Einflusses auf die Verbesserung des klinischen Effektes besteht.

Anhand der Ergebnisse können die Ausgangshypothesen folgendermaßen beurteilt werden:

1. Eine apparativgestützte Injektionstechnik führt zu einer signifikanten Reduktion des Muskeltonus (gemessen anhand der MAS) in wichtigen Muskelpartien (Arm, Finger, Finger und Daumen). Für die nicht gerätegestützte Injektion konnte hingegen keine signifikante Reduktion des Muskeltonus gezeigt werden.

In den weiteren erhobenen klinischen Skalen (Barthel-Index, EQ-5D, DAS, Evaluation der Patienten), die als sekundäre Outcome-Parameter definiert wurden, war die Verbesserung durch die Behandlung mit BTX A für keine der drei verschiedenen Injektionstechniken signifikant. Änderungen in der MAS für die Finger korrelierten zwar positiv mit der DAS, jedoch nicht in den gerätegestützt injizierten Gruppen, sondern nur in der Kontrollgruppe. Somit scheint eine gerätegestützte Injektion keinen relevanten Einfluss auf die Lebensqualität und die Funktionsverbesserung im klinischen Alltag zu haben.

Beim direkten Vergleich der analysierten Injektionstechniken untereinander ergaben sich für keine der untersuchten klinischen Skalen signifikante Unterschiede.

Die Ausgangshypothese bestätigte sich also nur hinsichtlich der MAS zum Teil, da die gerätegestützte Injektion im Gegensatz zur nicht gerätegestützten Injektion eine signifikante Abnahme des Muskeltonus erzielte. Im Gruppenvergleich konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

Infolgedessen ist letztlich die Anwendung einer gerätegestützten Injektion klinisch als nicht relevant zu werten.

2. Die ultraschallgestützte Injektion hat keinen besseren klinischen Effekt als eine EMG-gesteuerte Injektion.

4.1.1 EINFLUSS DER GERÄTEGESTÜTZTEN INJEKTION IM VERGLEICH ZUR NICHT GERÄTEGESTÜTZTEN INJEKTION AUF DIE REDUKTION DES MUSKELTONUS UND DIE PASSIVE BEWEGLICHKEIT

Der Muskeltonus und die passive Funktion wurden anhand der MAS untersucht. Nur mit der gerätegestützten Injektion konnte eine signifikante Reduktion des Muskeltonus erzielt werden. Somit wurde durch die gerätegestützte Injektion eine deutlichere Verbesserung in der MAS erzielt als mit der nicht gerätegestützten Injektion. Da jedoch der Gruppenunterschied nicht signifikant war, handelt es sich hier lediglich um einen Trend. Zwischen den beiden gerätegestützten Techniken Ultraschall und EMG war kein Unterschied ersichtlich.

4.1.1.1 ÄNDERUNG IN DER MAS BEI NICHT GERÄTEGESTÜTZT INJIZIERTEN STUDIEN

Zunächst fällt in der hier vorgelegten Studie auf, dass im Gegensatz zu den Zulassungsstudien zur Behandlung mit BTX bei Armspastik (Bakheit et al., 2001; Brashear et al., 2002a; Kaňovský et al., 2011, 2009) lediglich in den beiden Gruppen, die gerätegestützt injiziert wurden, eine signifikante Verbesserung in der MAS verzeichnet werden konnte, nicht jedoch in der Gruppe, die nicht gerätegestützt injiziert wurde.

Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass in den Zulassungsstudien nur Patienten injiziert wurden, die bislang noch nie mit BTX behandelt wurden. In der hier vorgelegten Studie hatten bis auf zwei Ausnahmen alle Patienten ein zuvor bereits angewandtes stabiles Injektionschema, da die Applikationsart und nicht die Wirkung von BTX untersucht werden sollte. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass trotz der dreimonatigen Pause zwischen zwei Injektionen immer noch ein leichter Effekt der vorangegangenen Injektion vorhanden gewesen ist. In den Zulassungsstudien zeigten mit BTX behandelte Patienten auch 12 Wochen nach Injektion im Gegensatz zu den Patienten, die ein Placebo erhalten hatten, signifikante Verbesserungen des klinischen Effekts (Brashear et al., 2002a; Kaňovský et al., 2009). Die Standardtherapie sieht jedoch vor nach drei Monaten neu zu injizieren, sodass es aus ethischen Gründen problematisch gewesen wäre dieses Intervall entgegen der standardisierten Therapie auf einen längeren Zeitraum auszudehnen. Zudem wurden in den multizentrischen Zulassungsstudien erheblich größere Fallzahlen untersucht. Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ist, dass die Ashworth-Skala sowohl in den Zulassungsstudien als auch in weiteren Studien durchaus unterschiedlich angewendet wurde. Zum Teil wurde die 5-Punkte-Ashworth-Skala verwendet (Punkte 0 bis 4) (Brashear et al., 2002a; Kaňovský et al., 2011, 2009). In anderen Studien wurde die modifizierte Ashworth-Skala eingesetzt, welche zwischen den Werten 1 und 2 einen zusätzlichen Wert (1+) beinhaltet und somit sechs Differenzierungsstufen ermöglicht (Bakheit et al., 2001; Miscio et al.,

2004; Picelli et al., 2013). Zur statistischen Analyse erfolgte daher in diesen Studien die Bewertung des Scores 1+ mit 2, des Scores 2 mit 3, des Scores 3 mit 4 und des Scores 4 mit 5. In der hier vorgelegten Studie wurde zwar auch die modifizierte Ashworth-Skala verwendet, jedoch der Score 1+ nur mit 1,5 Punkten gewertet. Eine bedeutsame Verbesserung gemessen mit der Ashworth-Skala wurde in den bisher publizierten Studien als 1 definiert. Es ist folglich einfacher eine Verbesserung um einen Punkt zu erreichen, wenn die Skala anstatt 5 Stufen 6 Stufen beinhaltet. In den Zulassungsstudien wurden keine Geräte eingesetzt, das heißt, die Verbesserungen, die dort erreicht wurden, wurden ohne EMG- oder ultraschallgestützte Injektionen erlangt.

4.1.1.2 EINFLUSS DER GERÄTEGESTÜTZTEN INJEKTION AUF DIE MAS

Die Frage, ob eine gerätegestützte Injektion tatsächlich notwendig ist, wird unterschiedlich bewertet. Yang et al. testeten die Treffgenauigkeit von BTX Injektionen in den Musculus gastrocnemius bei manueller Palpation in einer Studie mit 39 Kindern, die an infantiler Zerebralparese erkrankt waren. Der Musculus gastrocnemius medialis wurde zu 92,6 % korrekt injiziert, während der Musculus gastrocnemius lateralis lediglich in 64,7 % der Fälle korrekt getroffen wurde. Jedoch betonen die Autoren, dass sowohl die Erkrankung an einer infantilen Zerebralparese als auch das Alter der Patienten mit einem mittleren Alter von 3 Jahren und 8 Monaten Faktoren sind, die dazu beitragen, dass der M. gastrocnemius, insbesondere der M. gastrocnemius lateralis nur dünn ausgebildet war. Speziell dieser Muskel sei demzufolge schwierig zu erreichen gewesen. Bei Erwachsenen hingegen ist der M. gastrocnemius im Allgemeinen größer und somit besser erreichbar. Es wurde geschlussfolgert, dass der Erfolg nicht gerätegestützter Injektionen von der Dicke sowie der Oberflächlichkeit des Muskels abhängt (Yang et al., 2009). Kwon et al. untersuchten 32 Kinder mit Spitzfußstellung bei infantiler Zerebralparese hinsichtlich des klinischen Effektes von BTX A Injektionen in den Musculus gastrocnemius mit zwei verschiedenen gerätegestützten Injektionstechniken (elektrische Stimulation und Ultraschall). Bezüglich der Reduktion des Muskeltonus gemessen mit der MAS stellten sich diese beiden Methoden als gleichwertig heraus. Lediglich in einigen Unterpunkten der Physician's Rating Scale wurde ein besserer klinischer Effekt durch ultraschallgesteuerte Injektion erzielt (Kwon et al., 2010). Xu et al. konnten in einer Studie, für die 65 Kinder mit infantiler Zerebralparese untersucht wurden, nach dem Vergleich von ES-gesteuerter (elektrische Stimulation) und nicht gerätegestützter BTX A Injektion in Muskeln der unteren Extremität zeigen, dass die ES-gesteuerte Injektion eine größere Verbesserung in der MAS erzielte (Xu et al., 2009). Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Py et al. zur BTX A Injektion in Muskeln der unteren Extremität bei 54 Kindern mit Zerebralparese, in der die ultraschallgestützte Injektion mit der nicht gerätegestützten Injektion ver-

glichen wurde. Es wurde ein besserer klinischer Effekt durch ultraschallgestützte Injektion beobachtet (Py et al., 2009). Picelli et al. untersuchten 47 erwachsene Patienten, die aufgrund einer spastischen Spitzfußstellung nach Schlaganfall BTX A Injektionen in den Musculus gastrocnemius erhielten, hinsichtlich drei verschiedener Injektionsmethoden (ES, Ultraschall und nicht gerätegestützt). Es wurde ein größerer Effekt in der MAS durch ultraschallgestützte Injektion als durch ES-gestützte Injektion oder nicht gerätegestützte Injektion beobachtet (Picelli et al., 2012). An dieser Stelle ist festzustellen, dass im Bereich der unteren Extremitäten in mehreren Studien ein besonders positiver Effekt ultraschallgesteuerter Injektionen auf die Spastik beobachtet wurde, allerdings galt die Mehrzahl der Studien der Behandlung von Kindern. Bei Kindern ist eine Funktionsprüfung während der Injektion besonders schwierig, was die nicht gerätegestützte Injektion deutlich erschwert. Es ist anzunehmen, dass sich die Injektionsmethoden, die jeweils zum größtmöglichen klinischen Effekt führen, für verschiedene Muskelpartien und Altersgruppen durchaus unterscheiden können.

Diese Vermutung wird durch eine weitere Studie von Picelli et al., die nach demselben Design Erwachsene mit Armspastik nach Schlaganfall mit der Frage nach dem Einfluss verschiedener Injektionsmethoden auf den Muskeltonus untersuchte, gestützt. Hier konnte vier Wochen nach BTX A Injektion die größte Reduktion des Muskeltonus in den gerätegestützten Gruppen (elektrische Stimulation und Ultraschall) gezeigt werden. Beide Injektionsmethoden stellten sich als gleichwertig heraus und waren der Injektion durch manuelle Palpation überlegen (Picelli et al., 2013). Zusammengefasst beschreibt Picelli bei den unteren Extremitäten einen besseren Effekt in der Ultraschallgruppe als in der EMG-Gruppe, der am Arm nicht nachgewiesen werden konnte. Einerseits stimmen diese Ergebnisse mit den hier vorgelegten Ergebnissen überein, welche eine signifikante Reduktion des Muskeltonus nur nach Anwendung von EMG und Ultraschall nachweisen konnten. Andererseits konnte in dieser Studie im Gegensatz zur Studie von Picelli et al. im Gruppenvergleich keine signifikante Überlegenheit der gerätegestützten Injektionstechniken gezeigt werden, was durch die im Folgenden aufgeführten wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Studien bedingt sein könnte. Erstens wurde in der Studie von Picelli et al. die BTX-Therapie vor Einschluss der Patienten mindestens fünf Monate pausiert, was vermutlich zu einem größeren Therapieeffekt in den Untergruppen führte. Zweitens berechneten Picelli et al. die modifizierte Ashworth-Skala statistisch anders mit fünf (0-5) anstatt mit vier (0-4) Punkten bei ebenfalls sechs Differenzierungsstufen. Drittens wurden dort nur die Injektionen von Fingern und Hand untersucht, während in der hier vorgelegten Studie zwar nur bei einem Drittel der Patienten die für die Handflexion verantwortlichen Muskeln injiziert wurden, zusätzlich zu Fingern und Hand jedoch die Armflektoren- und adduktoren injiziert wurden. Viertens bedeutete Palpation und Injektion nach anatomischen Gesichtspunkten in der Picelli Studie zur unteren

Extremität (Picelli et al., 2012) die Lage des Muskels nach cm auszumessen ohne die Funktion des Muskels zu prüfen. Die Bestimmung der anatomischen Lage der Muskeln in dieser Studie erfolgte nach einer Definition, die an Leichen erstellt worden war (H.S. Kim et al. 2002, M.-W. Kim et al., 2005). Ferner erfolgte keine Funktionsprüfung des zu injizierenden Muskels. Die Muskelbeschaffenheit ist bei von Spastik betroffenen Patienten jedoch meist stark verändert (Gracies, 2005a), sodass das Vorgehen entsprechend den an Leichen erhobenen Massenverhältnissen unzuverlässig sein dürfte. In der hier vorliegenden Studie wurde vor jeder Injektion eine Funktionsprüfung durchgeführt. Schließlich wurde in den Picelli Studien kein Cross-Over-Design gewählt, sondern es wurden drei parallele Gruppen mit je 20 Patienten untersucht. Nicht nur die injizierende Person war immer dieselbe, sondern auch der Untersucher. Insofern ist hier ein zusätzlicher Einfluss der untersuchenden Personen nicht auszuschließen, was auch als Kritikpunkt von den Autoren selbst erwähnt wird. In der hier vorgelegten Studie wurde die MAS von drei verschiedenen Personen angewandt. Da eine gute Inter- und Intrarater Reliabilität in einer separaten Studie von Brashear (Brashear et al., 2002b) nachgewiesen wurde, wurde dieser Punkt als nicht signifikant eingeordnet.

Es ist wahrscheinlich, dass durch gerätegestützte Injektion eine präzisere Applikation in den Zielmuskel erfolgen kann. Diese Annahme konnte in Studien bestätigt werden, die die Treffgenauigkeit von BTX Injektionen in den Zielmuskel bei verschiedenen Injektionstechniken untersuchten. So ergab eine Studie, die zur Prüfung der Genauigkeit von manuellen Injektionen ohne technische Hilfsmittel 121 Injektoren an 30 Leichen Tinteninjektionen in den Musculus gastrocnemius durchführen ließ, dass nur 43% der Injektionen erfolgreich in das Zielgebiet des Muskels injiziert wurden (Schnitzler et al., 2012). In einer weiteren Studie wurden bei 18 Patienten mit Armspastik Koordinaten zur Injektion nach oberflächlichen, anatomischen Orientierungshilfen, die an Leichen erhoben worden waren, ohne Funktionsprüfung festgelegt. Diese Einstichstellen wurden anschließend mit Hilfe von Ultraschalldiagnostik überprüft, wobei eine passive Bewegung zur Identifikation des richtigen Muskels durchgeführt wurde. Die Autoren beschreiben signifikante Unterschiede zwischen den anatomisch festgelegten Injektionspunkten und den per Ultraschall definierten optimalen Einstichstellen (Henzel et al., 2010). Allerdings ist hier kritisch zu bemerken, dass sich eine intramuskuläre Injektion an Leichen durchaus unterscheidet von einer Injektion am lebenden Menschen. Dieser ist in der Lage zu kooperieren, sodass es deutlich einfacher ist, den Muskelbauch palpatorisch zu ertasten und zu aktivieren. Somit entspricht die Vorgehensweise der letztgenannten Studien nicht der klinischen Praxis, in der immer, auch wenn nach anatomischen und palpatorischen Gesichtspunkten injiziert wird, eine Funktionsprüfung des zu injizierenden Muskels erfolgen sollte, was die Fehlerrate deutlich reduzieren dürfte.

In einer Studie von Chin wurden Muskeln der oberen und unteren Extremität auf die Treffgenauigkeit von nicht gerätegestützten BTX Injektionen im Vergleich zu ES-gestützten Injektionen bei 226 Kindern mit infantiler Zerebralparese getestet. Die Trefferquoten variierten von 13-35 % bei den Unterarm- und Handmuskeln bis 75 % beim Musculus gastrocnemius (Chin et al., 2005). Allerdings wurden die Injektionen unter Inhalationsnarkose durchgeführt, was eine Kooperation der Patienten ausschließt. Folglich war lediglich eine passive Funktionsprüfung möglich. Des Weiteren dürfte die Injektion bei Kindern durch das geringere Muskelvolumen im Gegensatz zur Injektion bei Erwachsenen deutlich erschwert sein. Dennoch zeigt diese Studie, dass es offenbar Muskeln gibt, die sehr gut palpatorisch zu erreichen sind, während die Trefferquote bei anderen niedriger ausfällt. Zwar differieren die in diesem Absatz genannten Studien in Bezug auf die quantitativen Angaben zur Treffgenauigkeit, jedoch konnte mit den oben beschriebenen Einschränkungen gezeigt werden, dass die gerätegestützte Injektion der nicht gerätegestützten Injektion hinsichtlich der Präzision bei der Applikation überlegen ist.

Zusammenfassend kann davon ausgegangen werden, dass eine Injektion mit Ultraschall oder EMG (mit oder ohne Stimulation), vor allem bei mangelhafter Funktionsprüfung, zu einer besseren Reduktion der spastischen Muskeltonuserhöhung führt als eine palpatorisch oder anatomisch gestützte Applikation von BTX. Dabei scheinen sowohl Ultraschall als auch EMG adäquate Methoden zu sein, die sich nicht unbedingt in der Effektivität der Muskeltonusreduktion unterscheiden (Kwon et al., 2010; Picelli et al., 2013).

Auch in der hier vorgelegten Studie konnte in den gerätegestützten Gruppen eine größere Reduktion der Spastik erreicht werden, obwohl diese Überlegenheit im Gruppenvergleich nicht gezeigt werden konnte. Weitere Studien sollten in Zukunft klären, ob es bestimmte Muskelgruppen gibt, die von einer gerätegestützten Injektion besonders profitieren könnten. Das könnten zum Beispiel Muskeln sein, die gerade bei der Spastik schwierig zu palpieren sind (M. flexor carpi radialis und ulnaris/M. flexor digitorum superficialis und profundus/ M. pronator teres/ M. tibialis posterior/ M. gastrocnemius lateralis). Möglicherweise ist es im klinischen Alltag durchaus sinnvoll die verschiedenen Applikationsmethoden zu kombinieren.

4.1.2 EINFLUSS DER GERÄTEGESTÜTZTEN INJEKTION IM VERGLEICH ZUR NICHT GERÄTEGESTÜTZTEN INJEKTION AUF WEITERE KLINISCHE EFFEKTE

Ein weiterer Bestandteil dieser Arbeit war es zu untersuchen, ob die Wahl der Applikationsmethode einen Einfluss auf die Lebensqualität und weitere klinische Effekte hat, was in bisherigen Studien nicht hinreichend untersucht wurde. Denn obwohl eine gerätegestützte Injektion vermutlich zu einer stärkeren Reduktion des Muskeltonus führt, stellte sich die Frage, ob dies für den Patienten überhaupt relevant ist.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem EQ-5D untersucht, die Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten wurde mit dem Barthel-Index erhoben und für die Überprüfung der funktionellen Beeinträchtigung wurde die DAS verwendet. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den drei analysierten Injektionsmethoden in Bezug auf die sekundären Outcome-Parameter gezeigt werden. Das heißt, die Wahl der Injektionsmethode hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität und die aktive Funktion. Unsere Ausgangshypothese hat sich somit nicht bestätigt. Betrachtet man allerdings die Differenzen zwischen Woche 0 und 4 in der MAS und korreliert diese mit den Differenzen der sekundären Outcome-Parameter, korreliert die Funktionsverbesserung der Finger in der Kontrollgruppe mit einer Verbesserung in der DAS. In den gerätegestützt injizierten Gruppen konnte diese Korrelation allerdings nicht gezeigt werden. Anhand der hier vorgelegten Daten ist zu vermuten, dass letztlich die Applikationsart keinen relevanten Einfluss auf die funktionelle Beeinträchtigung bei Erwachsenen mit Armspastik hat.

Es gibt placebokontrollierte Studien, die den Einfluss von BTX-Injektionen bei Armspastik auf die Verbesserung der aktiven Funktion untersucht haben. In einer Metaanalyse wurden zehn dieser Studien analysiert. Die Variabilität zwischen den Ergebnissen der Studien war sehr groß. Es zeigte sich jedoch insgesamt eine Tendenz zur Verbesserung der aktiven Funktion durch BTX-Injektion (Foley et al., 2013). Diese Tendenz konnte in der hier vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Folgende Unterschiede zwischen dieser Studie und der Metaanalyse könnten dafür ursächlich sein: Erstens handelte es sich bei den in der Metaanalyse berücksichtigten Studien um placebokontrollierte Studien, in denen lediglich die Wirkung von BTX im Gegensatz zum Placebo untersucht wurde. Verschiedene Injektionsmethoden wurden jedoch nicht analysiert. Zweitens wurden nur Patienten eingeschlossen, die entweder BTX-naiv waren oder deren Behandlung mit BTX mindestens sechs Monate vor Studienbeginn pausiert wurde. Des Weiteren konnten die größten Effekte in Studien gezeigt werden, in denen die Evaluation von Elementen der passiven Funktion überwog. Hingegen präsentierte sich in Studien, die den Fokus auf die Untersuchung von Elementen der aktiven Funktion legten, kein beziehungsweise ein nur geringer Effekt. In der hier vorgelegten Studie konnte ebenfalls gezeigt werden, dass durch BTX-Injektion vor allem eine Verbesserung der passiven Funktion erzielt werden kann.

Ob durch die Wahl der Injektionsmethode Einfluss auf die aktive Funktion genommen werden kann, wurde bis jetzt nur für die Spastik der unteren Extremität bei Patienten mit infantiler Zerebralparese untersucht (Kwon et al., 2010; Py et al., 2009). Da die Anforderungen an die aktive Funktion der unteren Extremität sich weitgehend von denen der oberen Extremität unterscheiden, eignen sich diese Studien nicht zum Vergleich. Es bedarf also weiterer Studien, um diese Fragestellung zufriedenstellend zu beantworten.

4.2 METHODIK

Nachfolgend sollen mögliche Aspekte der Einflussnahme auf die Ergebnisse durch den methodischen Aufbau beleuchtet werden.

4.2.1 SKALEN

Bei der Auswahl der erhobenen Skalen wurden lediglich Skalen berücksichtigt, die sich in Studien zur Spastik nach Schlaganfall bereits bewährt haben und vielfach verwendet wurden (siehe 2.2.2). Dennoch sollen nachfolgend mögliche Limitationen der verwendeten klinischen Skalen erörtert werden.

4.2.1.1 ASHWORTH-SKALA

In der hier vorgelegten Studie wurde die Erhebung der klinischen Skalen von drei verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Da die Intra- sowie die Interrater-Reliabilität von Brashear in einer Studie mit neun Patienten, die an vier verschiedenen Muskelregionen der oberen Extremität von zehn Untersuchern getestet wurden, als zuverlässig bewertet wurde (Brashear et al., 2002b), kann eine Inkonsistenz der Bewertung des Muskeltonus durch verschiedene Untersucher weitgehend ausgeschlossen werden. Zur Messung einer Spastik hingegen beurteilte eine andere Studie die Validität und Reliabilität der Ashworth-Skala als unzureichend (Fleuren et al., 2010). In vielen Studien zur Armspastik nach Schlaganfall, insbesondere in den Zulassungsstudien, wird zur Messung der Spastik jedoch die Ashworth-Skala verwendet. Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit mit anderen Studien haben wir uns ebenfalls für den Einsatz der Ashworth-Skala entschieden. Dennoch gibt es, wie bereits im Kapitel 4.1.1 beschrieben, zu einigen bislang publizierten Studien einen wichtigen Unterschied in der Verwendung der modifizierten Ashworth-Skala. In der hier vorgelegten Studie wurde der Punkt 1+ (leichte Erhöhung des Muskeltonus, feststellbar durch ein Klappmesser-Phänomen und eine minimale Widerstandserhöhung in weniger als der Hälfte des Bewegungsumfanges) in der statistischen Auswertung mit 1,5 bewertet, während andere Studien (Bakheit et al., 2001; Miscio et al., 2004; Picelli et al., 2013) 2 Punkte vergaben und nachfolgend alle weiteren Punkte einen Punkt mehr erhielten. Dies könnte zur Folge haben, dass die Effekte statistisch stärker waren, und die leichte Spastik überproportional berücksichtigt wurde. Ferner gibt es für diese Vorgehensweise keine Untersuchungen zur Reliabilität.

4.2.1.2 SEKUNDÄRE OUTCOME-PARAMETER

Die zur Beurteilung der Lebensqualität und der aktiven Funktion verwendeten Skalen bewerten verschiedene Aspekte von Beeinträchtigungen im täglichen Leben. Der Barthel-Index beinhaltet neben Kategorien wie Essen, Körperpflege und Anziehen, die durchaus von der funktionellen Beeinträchtigung durch eine Oberarmspastik beeinflusst werden können, auch Kategorien wie Gehen, Treppensteigen und Stuhl- und Harnkontinenz. Da die zuletzt genannten Kategorien weitestgehend unabhängig von der Funktion der oberen Extremität sind, ist fraglich wie sensibel der Barthel-Index auf Verbesserungen der aktiven Funktion der oberen Extremität reagieren kann. Jedoch ist dies die einzige, weltweit akzeptierte Skala zur Beurteilung einer funktionellen Beeinträchtigung in Aktivitäten des täglichen Lebens. Der EQ-5D beurteilt die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand physischer und psychischer Aspekte. Die Spastik stellt nur einen Aspekt der durch einen Schlaganfall verursachten Beeinträchtigungen dar. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Verbesserung der Spastik die Einschränkung der Lebensqualität, welche durch eine umfassende chronische Erkrankung hervorgerufen wurde, signifikant beeinflussen kann. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass zwar in keiner der untersuchten Skalen (Barthel-Index, EQ-5D, DAS) das Signifikanzniveau erreicht wurde, jedoch mit nur einer Ausnahme (Barthel-Index bei EMG-gestützter Injektion) vier Wochen nach der Injektion in allen klinischen Skalen für alle Injektionsmethoden eine positive Tendenz zu vermerken war.

4.2.2 INJEKTIONSMETHODEN

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, wurden alle Injektionen, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden, von einem sehr erfahrenen Injektor durchgeführt. Die Vermutung liegt nahe, dass die Ergebnisse vor allem bei der nicht gerätegestützten Injektion stark vom jeweiligen Injektor beeinflusst werden, was im Vergleich mit anderen Studien einen Störfaktor darstellen könnte. Eine aktuelle Studie, in der 121 Injektoren bei nicht gerätegestützter Injektion auf die Präzision der Einstichstelle getestet wurden, konnte jedoch zeigen, dass die Ergebnisse unabhängig vom jeweiligen Injektor waren (Schnitzler et al., 2012). Hier muss jedoch einschränkend bemerkt werden, dass die Studie an Leichen durchgeführt wurde und somit lediglich eine Orientierung nach anatomischen und nicht nach funktionellen Gesichtspunkten möglich war. Wie oben beschrieben (siehe 4.1.1), wurden in den zur Untersuchung der BTX-Injektionsmethode bei Spastik durchgeführten Studien unterschiedliche Injektionsmethoden (EMG, ES, Ultraschall und nicht gerätegestützt) untersucht. In keiner Studie wurden alle vier Methoden verglichen. In der hier vorliegenden Studie wurde die ES-gestützte Injektion nicht getestet. Dies erschwert die direkte Vergleichbarkeit zwischen den einzelnen Studien.

4.2.3 STUDIENDAUER

Es ist anzunehmen, dass verschiedene äußere Einflüsse den Muskeltonus beeinflussen können. Hierzu gehören Temperaturschwankungen sowie die Intensität der durchgeführten paramedizinischen Trainingsverfahren (Matsumoto et al., 2010, 2005). Um den Einfluss dieser Faktoren weitestgehend auszuschließen, wurden die gerätegestützt injizierten Gruppen über einen Zeitraum von zehn Monaten untersucht. Jahreszeitliche Temperaturunterschiede traten somit für alle Studienteilnehmer im Untersuchungszeitraum gleichermaßen auf.

Des Weiteren konnten durch die lange Studiendauer die Auswirkungen auf den klinischen Effekt und die Funktion objektiver beurteilt werden, da temporäre Schwankungen weitgehend ausgeschlossen werden konnten.

Die hier vorliegende Studie ist die einzige Studie, die die Patienten über einen derart langen Zeitraum untersucht hat.

4.2.4 FALLZAHL

Obwohl die Rekrutierung der Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren stattfand und Patienten aus ganz Schleswig-Holstein an der Studie teilnahmen, war die Fallzahl mit 20 erfolgreich teilgenommenen Patienten gering. Eine Ursache hierfür kann in der langen Studiendauer gesehen werden, da die Wahrscheinlichkeit der Drop-Outs vor allem bei chronisch kranken Patienten mit der Länge des Studienzeitraumes steigt. Insgesamt fielen fünf Patienten im Laufe der Studie aus, da während des Studienzeitraumes entweder eine Verschlechterung ihres gesundheitlichen Zustandes eintrat oder der zusätzliche Aufwand durch die Teilnahme an der Studie aufgrund ihrer chronischen Erkrankung schwer zu bewältigen war. Hinzu kommt, dass die Notwendigkeit bestand, die verbleibenden 20 Patienten je nach Injektionsmethode in verschiedene Gruppen einteilen. Um eine zu geringe Fallzahl in den jeweiligen Gruppen zu verhindern, wurde das in Kapitel 2 bereits beschriebene Cross-Over Design gewählt. Dies ermöglichte trotz geringer Fallzahl sowohl ultraschallgestützt als auch EMG-gestützt jeweils zwölf Patienten zu injizieren und zu untersuchen.

Letztendlich ist jedoch die geringe Fallzahl als mögliche Ursache für fehlende signifikante Ergebnisse in einigen untersuchten klinischen Skalen nicht auszuschließen.

4.3 FAZIT UND AUSBLICK

Diese Studie konnte zeigen, dass durch gerätegestützte Injektionstechniken der größte Effekt in der Reduktion des Muskeltonus bei Armspastik nach Schlaganfall erzielt werden kann. Die Applikationstechnik hat jedoch keinen Einfluss auf die Lebensqualität und die aktive Funktion. Des Weiteren konnte zwischen ultraschallgestützter und EMG-gestützter Injektion kein Unterschied festgestellt werden.

Es wäre wünschenswert, diese Schlussfolgerungen durch weitere Studien zu bestätigen und noch ungeklärte Aspekte, die bei der Analyse der Ergebnisse ersichtlich wurden, zu untersuchen. Folgende Fragestellungen sollten im Rahmen weiterer Studien abgeklärt werden:

- Sind zur Behandlung verschiedener Muskelpartien unterschiedliche Injektionsmethoden zu bevorzugen?
- Gibt es Unterschiede hinsichtlich des klinischen Effektes beim direkten Vergleich aller vier gängigen Injektionsmethoden (EMG, ES, Ultraschall, nicht gerätegestützt)?
- Kann durch die Wahl der Injektionsmethode eine Verbesserung der aktiven Funktion bei Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall erzielt werden?
- Wie zuverlässig ist die Ashworth-Skala zur Beurteilung einer Spastik?
- Kann durch die Entwicklung einer Skala, die speziell für Patienten mit Armspastik nach Schlaganfall entworfen wird und ausschließlich Elemente der aktiven Funktion beinhaltet, eine differenziertere Untersuchung der Auswirkung von BTX auf klinische Effekte erfolgen?
- Können unsere Ergebnisse durch eine vergleichbare Studie mit größerer Fallzahl bestätigt werden?

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die muskuläre Injektion von Botulinumneurotoxin wird in den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als Therapie der Wahl zur Behandlung des spastischen Syndroms empfohlen. Die Injektion kann mit Hilfe technischer Unterstützung durchgeführt werden oder nicht gerätegestützt erfolgen. Als technische Hilfsmittel kommen sowohl Ultraschall als auch Elektromyographie zum Einsatz. Bislang wurde der Einfluss auf den klinischen Effekt durch die Wahl der Injektionsmethode nur unzureichend untersucht. Bezüglich der Kosten und des Zeitaufwandes unterscheiden sich die verschiedenen Injektionsmethoden jedoch stark. Ziel der hier vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob eine gerätegestützte Injektion mit Hilfe von Ultraschall oder Elektromyographie einer nicht gerätegestützten Injektion hinsichtlich einer passiven und aktiven Funktionsverbesserung der Spastik überlegen ist und ob sich zwischen den beiden gerätegestützten Techniken ein Unterschied zeigt.

Zur Durchführung dieser Untersuchung wurden 25 Patienten, die bereits aufgrund einer Armspastik nach Schlaganfall mit Botulinumneurotoxin Injektionen behandelt wurden, nach zu untersuchender Injektionsmethode in drei verschiedene Gruppen (Elektromyographie, Ultraschall, nicht gerätegestützt) randomisiert. Im Verlauf der Studie fielen fünf Patienten aus. Die Patienten, die gerätegestützt injiziert wurden, wurden je zweimalig ultraschallkontrolliert und zweimalig Elektromyographie kontrolliert injiziert. Des Weiteren wurde eine Kontrollgruppe einmalig nicht gerätegestützt injiziert. Zur Bestimmung des klinischen Effektes wurden die Patienten zum Injektionszeitpunkt sowie vier Wochen später klinisch untersucht. Es wurden verschiedene Skalen angewandt, die sich bereits in verschiedenen Studien zur Spastik bewährt haben. Erhoben wurden die modifizierte Ashworth-Skala, der Barthel-Index, der EQ-5D-Fragebogen, die Disability Assessment Scale und eine Selbstevaluation der Patienten. Anschließend wurden die verschiedenen Injektionsmethoden hinsichtlich ihrer in den erhobenen Skalen erzielten Ergebnisse miteinander verglichen.

Es zeigte sich eine anhand der modifizierten Ashworth-Skala gemessene Reduktion des Muskeltonus und eine damit einhergehende Verbesserung der passiven Funktion für alle analysierten Injektionstechniken. Mit der gerätegestützten Injektion konnte eine signifikante Reduktion des Muskeltonus erzielt werden. Somit konnte durch die gerätegestützte Injektion eine größere Verbesserung als mit der nicht gerätegestützten Injektion erreicht werden. Dies ist jedoch nur als Trend zu werten, da sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zeigten. Zwischen den beiden gerätegestützten Techniken Ultraschall und Elektromyographie war kein Unterschied ersichtlich.

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei analysierten Injektionsmethoden in Bezug auf den Barthel-Index, den EQ-5D-Fragebogen, die Disability Assessment Scale sowie die Selbstevaluation der Patienten. Mit diesen Skalen wurde der Einfluss auf die Lebensqualität und die aktive Funktion untersucht. Die Wahl der Injektionsmethode hat folglich auf diese Parameter keinen Einfluss.

Es ist möglicherweise sinnvoll, die verschiedenen Methoden bei der Behandlung zu kombinieren und besonders schwierig zu erreichende Muskeln gerätegestützt zu injizieren.

LITERATURVERZEICHNIS

- Ansari, N.N., Naghdi, S., 2007. The effect of Bobath approach on the excitability of the spinal alpha motor neurones in stroke patients with muscle spasticity. *Electromyogr. Clin. Neurophysiol.* 47, 29–36.
- Antonucci, F., Rossi, C., Gianfranceschi, L., Rossetto, O., Caleo, M., 2008. Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A. *J. Neurosci.* 28, 3689–3696.
- Bakheit, A.M., Pittock, S., Moore, A.P., Wurker, M., Otto, S., Erbguth, F., Coxon, L., 2001. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 8, 559–565.
- Barnes, M.P., 2003. Botulinum toxin - mechanisms of action and clinical use in spasticity. *J. Rehabil. Med.* 35, 56–59.
- Barnes, M.P., Johnson, G.R., 2008. Upper motor neurone syndrome and spasticity: clinical management and neurophysiology. Cambridge University Press, New York.
- Barros Galvão, S.C., Borba Costa dos Santos, R., Borba dos Santos, P., Cabral, M.E., Monte-Silva, K., 2013. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95, 222–229.
- Benecke, R., Jost, W.H., Kanovsky, P., Ruzicka, E., Comes, G., Grafe, S., 2005. A new botulinum toxin type A free of complexing proteins for treatment of cervical dystonia. *Neurology* 64, 1949–1951.
- Berlit, P., 2011. *Klinische Neurologie*, 3. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Berweck, S., Schroeder, A.S., Fietzek, U.M., Heinen, F., 2004. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet* 363, 249–250.
- Besser, R., Jörg, J., 2002. *Neurologische Therapie*, 3. Auflage, Springer, Berlin.
- Beswick, F.B., Evanson, J.M., 1957. Homosynaptic depression of the monosynaptic reflex following its activation. *J. Physiol.* 135, 400–411.
- Block, F., 2013. *Praxisbuch neurologische Pharmakotherapie*, 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.
- Brashear, A., Gordon, M.F., Elovic, E., Kassicieh, V.D., Marciniak, C., Do, M., Lee, C.-H., Jenkins, S., Turkel, C., Botox Post-Stroke Spasticity Study Group, 2002a. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N. Engl. J. Med.* 347, 395–400.
- Brashear, A., Zafonte, R., Corcoran, M., Galvez-Jimenez, N., Gracies, J.-M., Gordon, M.F., McAfee, A., Ruffing, K., Thompson, B., Williams, M., Lee, C.-H., Turkel, C., 2002b. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb poststroke spasticity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 83, 1349–1354.
- Breidenbach, M.A., Brunger, A.T., 2004. Substrate recognition strategy for botulinum neurotoxin serotype A. *Nature* 432, 925–929.
- Burbaud, P., Wiart, L., Dubos, J.L., Gaujard, E., Debelleix, X., Joseph, P.A., Mazaux, J.M., Bioulac, B., Barat, M., Lagueny, A., 1996. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 61, 265–269.
- Burke, D., Wissel, J., Donnan, G.A., 2013. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology* 80, 20–26.
- Busch, D.M.A., Schienkiewitz, A., Nowossadeck, E., Gößwald, A., 2013. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 656–660.

- Cardoso, E., Rodrigues, B., Lucena, R., Oliveira, I.R. de, Pedreira, G., Melo, A., 2005. Botulinum toxin type A for the treatment of the upper limb spasticity after stroke: a meta-analysis. *Arq. Neuropsiquiatr.* 63, 30–33.
- Castiglione, A., Bagnato, S., Boccagni, C., Romano, M.C., Galardi, G., 2011. Efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type a in refractory hemiplegic shoulder pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 92, 1034–1037.
- Chin, T.Y.P., Nattrass, G.R., Selber, P., Graham, H.K., 2005. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. *J. Pediatr. Orthop.* 25, 286–291.
- Collin, C., Wade, D.T., Davies, S., Horne, V., 1988. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int. Disabil. Stud.* 10, 61–63.
- Diener, H.-C., 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der DGN. Thieme, Stuttgart, New York.
- Egen-Lappe, V., Koester, I., Schubert, I., 2013. Incidence estimate and guideline-oriented treatment for post-stroke spasticity: an analysis based on German statutory health insurance data. *Int. J. Gen. Med.* 6, 135–144.
- Etoh, S., Noma, T., Ikeda, K., Jonoshita, Y., Ogata, A., Matsumoto, S., Shimodozono, M., Kawahira, K., 2013. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *J. Rehabil. Med. Off. J. UEMS Eur. Board Phys. Rehabil. Med.* 45, 843–847.
- Feigin, V.L., Lawes, C.M., Bennett, D.A., Barker-Collo, S.L., Parag, V., 2009. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 8, 355–369.
- Fleuren, J.F.M., Voerman, G.E., Erren-Wolters, C.V., Snoek, G.J., Rietman, J.S., Hermens, H.J., Nene, A.V., 2010. Stop using the Ashworth Scale for the assessment of spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 46–52.
- Foley, N., Pereira, S., Salter, K., Fernandez, M.M., Speechley, M., Sequeira, K., Miller, T., Teasell, R., 2013. Treatment with botulinum toxin improves upper-extremity function post stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 977–989.
- Francis, H.P., Wade, D.T., Turner-Stokes, L., Kingswell, R.S., Dott, C.S., Coxon, E.A., 2004. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 1547–1551.
- Göbel, H., Jost, W.H., Arbeitsgruppe Schmerz im Arbeitskreis Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2003. Botulinum-Toxin in der speziellen Schmerztherapie. *Schmerz* 17, 149–165.
- Gordon, M.F., Brashear, A., Elovic, E., Kassicieh, D., Marciniak, C., Liu, J., Turkel, C., BOTOX Poststroke Spasticity Study Group, 2004. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 63, 1971–1973.
- Gracies, J.M., 2001. Pathophysiology of impairment in patients with spasticity and use of stretch as a treatment of spastic hypertonia. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 12, 747–768.
- Gracies, J.-M., 2004. Physiological effects of botulinum toxin in spasticity. *Mov. Disord.* 19, 120–128.
- Gracies, J.-M., 2005a. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve* 31, 535–551.
- Gracies, J.-M., 2005b. Pathophysiology of spastic paresis. II: Emergence of muscle overactivity. *Muscle Nerve* 31, 552–571.
- Gregson, J.M., Leathley, M., Moore, A.P., Sharma, A.K., Smith, T.L., Watkins, C.L., 1999. Reliability of the tone assessment scale and the modified ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 80, 1013–1016.
- Greiner, W., Weijnen, T., Nieuwenhuizen, M., Oppe, S., Badia, X., Busschbach, J., Buxton, M., Dolan, P., Kind, P., Krabbe, P., Ohinmaa, A., Parkin, D., Roset, M., Sintonen, H., Tsuchiya, A., de Charro, F., 2003. A single European currency for EQ-5D health states. *Eur. J. Health Econ.* 4, 222–231.

- Henzel, M.K., Munin, M.C., Niyonkuru, C., Skidmore, E.R., Weber, D.J., Zafonte, R.D., 2010. Comparison of surface and ultrasound localization to identify forearm flexor muscles for botulinum toxin injections. *PM&R* 2, 642–646.
- Hesse, S., Reiter, F., Konrad, M., Jahnke, M.T., 1998. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Rehabil.* 12, 381–388.
- Juzans, P., Comella, J.X., Molgo, J., Faille, L., Angaut-Petit, D., 1996. Nerve terminal sprouting in botulinum type-A treated mouse levator auris longus muscle. *Neuromuscul. Disord.* 6, 177–185.
- Kaňovský, P., Slawek, J., Denes, Z., Platz, T., Comes, G., Grafe, S., Pulte, I., 2011. Efficacy and safety of treatment with Incobotulinum toxin A (botulinum neurotoxin type A free from complexing proteins; NT 201) in post-stroke upper limb spasticity. *J. Rehabil. Med.* 43, 486–492.
- Kaňovský, P., Slawek, J., Denes, Z., Platz, T., Sassin, I., Comes, G., Grafe, S., 2009. Efficacy and Safety of Botulinum Neurotoxin NT 201 in Poststroke Upper Limb Spasticity: *Clin. Neuropharmacol.* 32, 259–265.
- Kim, H.S., Hwang, J.H., Lee, P.K., Kwon, J.-Y., Oh-Park, M.Y., Kim, J.M., Chun, M.H., 2002. Localization of the motor nerve branches and motor points of the triceps surae muscles in Korean cadavers. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81, 765–769.
- Kim, M.-W., Kim, J.-H., Yang, Y.-J., Ko, Y.-J., 2005. Anatomic Localization of Motor Points in Gastrocnemius and Soleus Muscles: *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 84, 680–683.
- Klinke, R., Bauer, C., 2003. *Lehrbuch der Physiologie*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York.
- Kong, K.H., Lee, J., Chua, K.S., 2012. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 93, 143–148.
- Kreyden, O.P., Geiges, M.L., Böni, R., Burg, G., 2000. Botulinumtoxin: Vom Gift zum Medikament (Ein historischer Rückblick). *Hautarzt* 51, 733–737.
- Kwon, J.-Y., Hwang, J.H., Kim, J.-S., 2010. Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am. J. Phys. Med. Rehabil. Assoc. Acad. Physiatr.* 89, 279–286.
- Lance, J.W., 1980. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 30, 1303–1313.
- Liepert, J., 2012. Evidenzbasierte Verfahren in der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall. *Fortschritte Neurol. Psychiatr.* 80, 388–393.
- Lim, J.-Y., Koh, J.-H., Paik, N.-J., 2008. Intramuscular botulinum toxin-a reduces hemiplegic shoulder pain a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke* 39, 126–131.
- Logan, L., 2011. Rehabilitation techniques to maximize spasticity management. *Top. Stroke Rehabil.* 18, 203–211.
- Malhotra, S., Pandyan, A.D., Day, C.R., Jones, P.W., Hermens, H., 2009. Spasticity, an impairment that is poorly defined and poorly measured. *Clin. Rehabil.* 23, 651–658.
- Matsumoto, S., Kawahira, K., Etoh, S., Ikeda, S., Tanaka, N., 2005. Short-term effects of thermotherapy for spasticity on tibial nerve F-waves in post-stroke patients. *Int. J. Biometeorol.* 50, 243–250.
- Matsumoto, S., Shimodozono, M., Etoh, S., Shimozono, Y., Tanaka, N., Kawahira, K., 2010. Beneficial effects of footbaths in controlling spasticity after stroke. *Int. J. Biometeorol.* 54, 465–473.
- Mayer, N.H., Esquenazi, A., 2003. Muscle overactivity and movement dysfunction in the upper motoneuron syndrome. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 14, 855–883.
- McNulty, P.A., Jankelowitz, S.K., Wiendels, T.M., Burke, D., 2008. Postactivation depression of the soleus h reflex measured using threshold tracking. *J. Neurophysiol.* 100, 3275–3284.

- Miscio, G., Del Conte, C., Pianca, D., Colombo, R., Panizza, M., Schieppati, M., Pisano, F., 2004. Botulinum toxin in post-stroke patients: stiffness modifications and clinical implications. *J. Neurol.* 251, 189–196.
- Molloy, F.M., Shill, H.A., Kaelin-Lang, A., Karp, B.I., 2002. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. *Neurology* 58, 805–807.
- Naumann, M., Albanese, A., Heinen, F., Molenaers, G., Relja, M., 2006. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* 13, 35–40.
- Naumann, M., Boo, L.M., Ackerman, A.H., Gallagher, C.J., 2013. Immunogenicity of botulinum toxins. *J. Neural Transm.* 120, 275–290.
- O'Dwyer, N.J., Ada, L., Neilson, P.D., 1996. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain* 119, 1737–1749.
- Okuma, Y., Lee, R.G., 1996. Reciprocal inhibition in hemiplegia: correlation with clinical features and recovery. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol.* 23, 15–23.
- Palm, F., Urbanek, C., Rose, S., Buggle, F., Bode, B., Hennerici, M.G., Schmieder, K., Inselmann, G., Reiter, R., Fleischer, R., Piplack, K.-O., Safer, A., Becher, H., Grau, A.J., 2010. Stroke incidence and survival in Ludwigshafen am Rhein, germany the Ludwigshafen stroke study (Lusst). *Stroke* 41, 1865–1870.
- Pandyan, A., Gregoric, M., Barnes, M., Wood, D., Wijck, F.V., Burridge, J., Hermens, H., Johnson, G., 2005. Spasticity: Clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil. Rehabil.* 27, 2–6.
- Patten, C., Condliffe, E.G., Dairaghi, C.A., Lum, P.S., 2013. Concurrent neuromechanical and functional gains following upper-extremity power training post-stroke. *J. NeuroEngineering Rehabil.* 10, 1.
- Picelli, A., Lobba, D., Midiri, A., Prandi, P., Melotti, C., Baldessarelli, S., Smania, N., 2013. Botulinum toxin injection into the forearm muscles for wrist and fingers spastic overactivity in adults with chronic stroke: a randomized controlled trial comparing three injection techniques. *Clin. Rehabil.* 28, 232–242.
- Picelli, A., Tamburin, S., Bonetti, P., Fontana, C., Barausse, M., Dambruoso, F., Gajofatto, F., Santilli, V., Smania, N., 2012. Botulinum toxin type a injection into the gastrocnemius muscle for spastic equinus in adults with stroke: a randomized controlled trial comparing manual needle placement, electrical stimulation and ultrasonography-guided injection techniques. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 91, 957–964.
- Pizzi, A., Carlucci, G., Falsini, C., Verdesca, S., Grippo, A., 2005. Application of a volar static splint in poststroke spasticity of the upper limb. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 86, 1855–1859.
- Py, A.-G., Zein Addeen, G., Perrier, Y., Carlier, R.-Y., Picard, A., 2009. Evaluation of the effectiveness of botulinum toxin injections in the lower limb muscles of children with cerebral palsy. Preliminary prospective study of the advantages of ultrasound guidance. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 52, 215–223.
- Quinn, T., Paolucci, S., Sunnerhagen, K., Sivenius, J., Walker, M., Toni, D., Lees, K., The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee, 2009. Evidence-based stroke rehabilitation: an expanded guidance document from the european stroke organisation (ESO) guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *J. Rehabil. Med.* 41, 99–111.
- Ranoux, D., Gury, C., Fondarai, J., Mas, J.L., Zuber, M., 2002. Respective potencies of Botox and Dysport: a double blind, randomised, crossover study in cervical dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 459–462.
- Rekand, T., 2010. Clinical assessment and management of spasticity: a review. *Acta Neurol. Scand.* 122, 62–66.
- Rodgers, H., Shaw, L., Price, C., van Wijck, F., Barnes, M., Graham, L., Ford, G., Shackley, P., Steen, N., BoTULS investigators, O. behalf of, 2008. Study design and methods of the Bo-

- TULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Trials* 9, 59.
- Rosales, R.L., Chua-Yap, A.S., 2008. Evidence-based systematic review on the efficacy and safety of botulinum toxin-A therapy in post-stroke spasticity. *J. Neural Transm.* 115, 617–623.
- Rousseaux, M., Kozlowski, O., Froger, J., 2002. Efficacy of botulinum toxin A in upper limb function of hemiplegic patients. *J. Neurol.* 249, 76–84.
- Sahin, N., Ugurlu, H., Albayrak, I., 2012. The efficacy of electrical stimulation in reducing the post-stroke spasticity: a randomized controlled study. *Disabil. Rehabil.* 34, 151–156.
- Sampaio, C., Costa, J., Ferreira, J.J., 2004. Clinical comparability of marketed formulations of botulinum toxin. *Mov. Disord.* 19, 129–136.
- Sampson, F.C., Hayward, A., Evans, G., Morton, R., Collett, B., 2002. Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity. *J. Neurosurg.* 96, 1052–1057.
- Schmidt, R.F., Lang, F., 2010. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*, 31. Auflage, Springer, Heidelberg.
- Schnitzler, A., Roche, N., Denormandie, P., Lautridou, C., Parratte, B., Genet, F., 2012. Manual needle placement: accuracy of botulinum toxin A injections. *Muscle Nerve* 46, 531–534.
- Shaw, L., Rodgers, H., Price, C., van Wijck, F., Shackley, P., Steen, N., Barnes, M., Ford, G., Graham, L., BoTULS investigators, 2010. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 14, 1–113.
- Simpson, D.M., Alexander, D.N., O'Brien, C.F., Tagliati, M., Aswad, A.S., Leon, J.M., Gibson, J., Mordaunt, J.M., Monaghan, E.P., 1996. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 46, 1306–1310.
- Singh, J.A., Fitzgerald, P.M., 2011. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review. *J. Rheumatol.* 38, 409–418.
- Sommer, B., 2010. *Botulinumtoxin in der ästhetischen Medizin*, 4. Auflage, Thieme, Stuttgart, New York.
- Sommerfeld, D.K.P., Eek, E.U.-B.P., Svensson, A.-K.P., Holmqvist, L.W.P., von Arbin, M.H., 2004. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 35, 134–139.
- Sommerfeld, D.K.P., Gripenstedt, U., Welmer, A.-K.P., 2012. Spasticity after stroke: an overview of prevalence, test instruments, and treatments. *J. Phys. Med.* 91, 814–820.
- Struppler, A., Havel, P., Müller-Barna, P., 2003. Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) - a new approach in central paresis. *NeuroRehabilitation* 18, 69–82.
- Tankisheva, E., Bogaerts, A., Boonen, S., Feys, H., Verschueren, S.M.P., 2013. Effects of intensive whole body vibration training on muscle strength and balance in adults with chronic stroke: A randomized controlled pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95, 439–446.
- Urban, P.P., Wolf, T., Uebele, M., Marx, J.J., Vogt, T., Stoeter, P., Bauermann, T., Weibrich, C., Vucurevic, G.D., Schneider, A., Wissel, J., 2010. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic. *Stroke* 41, 2016–2020.
- Wade, D.T., Hewer, R.L., 1987. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 50, 177–182.
- Wissel, J., Manack, A., Brainin, M., 2013. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 80, 13–19.
- Wissel, J., Müller, J., Dressnandt, J., Heinen, F., Naumann, M., Topka, H., Poewe, W., 2000. Management of spasticity associated pain with botulinum toxin a. *J. Pain Symptom Manage.* 20, 44–49.

- Wissel, J., Schelosky, L.D., Scott, J., Christe, W., Faiss, J.H., Mueller, J., 2010. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J. Neurol.* 257, 1067–1072.
- Wissel, J., Ward, A.B., Erztgaard, P., Bensmail, D., Hecht, M.J., Lejeune, T.M., Schnider, P., Altavista, M.C., Cavazza, S., Deltombe, T., Duarte, E., Geurts, A.C.H., Gracies, J.-M., Haboubi, N.H.J., Juan, F.J., Kasch, H., Kätterer, C., Kirazli, Y., Manganotti, P., Parman, Y., Paternostro-Sluga, T., Petropoulou, K., Prempeh, R., Rousseaux, M., Slawek, J., Tieranta, N., 2009. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J. Rehabil. Med. Off. J. UEMS Eur. Board Phys. Rehabil. Med.* 41, 13–25.
- Wohlfarth, K., Sycha, T., Ranoux, D., Naver, H., Caird, D., 2009. Dose equivalence of two commercial preparations of botulinum neurotoxin type A: time for a reassessment? *Curr. Med. Res. Opin.* 25, 1573–1584.
- Xu, K., Yan, T., Mai, J., 2009. A randomized controlled trial to compare two botulinum toxin injection techniques on the functional improvement of the leg of children with cerebral palsy. *Clin. Rehabil.* 23, 800–811.
- Yablon, S.A., Brin, M.F., VanDenburgh, A.M., Zhou, J., Garabedian-Ruffalo, S.M., Abu-Shakra, S., Beddingfield, F.C., 2011. Dose response with onabotulinumtoxinA for post-stroke spasticity: A pooled data analysis. *Mov. Disord.* 26, 209–215.
- Yang, E.J., Rha, D., Yoo, J.K., Park, E.S., 2009. Accuracy of manual needle placement for gastrocnemius muscle in children with cerebral palsy checked against ultrasonography. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 90, 741–744.
- Yelnik, A.P., Colle, F.M., Bonan, I.V., Vicaute, E., 2007. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 78, 845–848.
- Young, R.R., Wiegner, A.W., 1987. Spasticity. *Clin. Orthop.* 50–62.

ANHANG

A. ETHIKANTRAG

ANTRAG ZUR VORLAGE BEI DER ETHIKKOMMISSION DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

SONOGRAPHISCH UND ELEKTROMYGRAPHISCH GESTÜTZTE BOTULINUMTOXIN
INJEKTION ZUR BEHANDLUNG DER SPASTIK
– EINE VERGLEICHSTUDIE –

AUS DER KLINIK FÜR NEUROLOGIE

1 Formales

1.1 Projektleiter

Priv. Doz. Dr. med. Kirsten Zeuner

Fachärztin für Neurologie

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arnold-Heller-Strasse 3, Haus 41, D-24105 Kiel

Tel.: 0431-597/5031, Fax: 0431-597/8502

Email: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Prof. Dr. med. Günther Deuschl

Direktor der Klinik für Neurologie

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arnold-Heller-Strasse 3, Haus 41, D-24105 Kiel

Tel.: 0431-597/8501, Fax: 0431-597/8853

Email: g.deuschl@neurologie.uni-kiel.de

1.2 Zusammensetzung der Arbeitsgruppe in Kiel

Dr. med. Kirsten Zeuner

Fachärztin für Neurologie

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Arne Knutzen

Ergotherapeut

Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

1.3 Thema

Vergleich einer apparategestützten Injektion mit Botulinumtoxin: Ultraschall versus Elektromyographie

1.4 Antragstellungen bei anderen Ethik-Kommissionen

Keine

2. Ziel und Notwendigkeit der Untersuchung

Die zugelassene, evidenzbasierte Standardtherapie zur Behandlung der fokalen Armspastik ist die Injektion von Botulinumtoxin Typ A in die betroffene Muskulatur. Nach Veröffentlichung

der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie zur Behandlung der Spastik der oberen Extremität durch die Injektion von Botulinumtoxin Typ A (Simpson et al., 1996), erfolgten eine Reihe weiterer kontrollierter Studien (Bakheit et al., 2001; Brashear et al., 2002a; Burbaud et al., 1996; Gordon et al., 2004; Hesse et al., 1998; Hesse und Werner, 2003), so dass diese Behandlung seit 2001 in Deutschland zugelassen ist. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie gibt es folgende Indikationen und Ziele: 1. Eine Verbesserung der Funktion, 2. Die Schmerzlinderung, 3. Vermeidung von Kontrakturen, 4. Verbesserung der Körperwahrnehmung durch Ausgleich der Fehlhaltung, 5. Erleichterung der Pflege und Hygiene.

Eine apparativgestützte Injektion zur Therapie der Armspastik wird im Europäischen Consensus Statement empfohlen (Wissel et al., 2009). EMG- oder ultraschallgestützte Injektionen sind kosten- und zeitaufwendige Methoden und daher in vielen Ambulanzen nicht praktikabel. Die derzeitigen Empfehlungen basieren ausschließlich auf einer Untersuchung zur Spitzfußstellung von Kindern (Berweck et al., 2004; Berweck und Wissel, 2004; Kwon et al., 2010), bei erwachsenen Patienten mit einer Armspastik gibt es derzeit keine kontrollierten Untersuchungen, ob tatsächlich ein besserer klinischer Effekt bei der Armspastik unter sonographischer Kontrolle eintritt als unter einer EMG-gestützten Injektion.

Der Applikationsstandard ist nicht definiert. Sowohl klinische „Blindinjektionen“ als auch EMG- und ultraschallgesteuerte Applikationen kommen zur Anwendung. Der Standard in der Ambulanz der Neurologie beinhaltet die Injektion unter EMG- oder Ultraschallkontrolle.

Ziel des hier vorgelegten Projektes ist zu untersuchen, ob eine apparativ gestützte Injektion bei der Armspastik tatsächlich mit einem besseren klinischen Effekt verbunden ist. Weiter soll die Frage beantwortet werden, ob eine ultraschallgesteuerte Injektion einen besseren klinischen Effekt hat als eine EMG-gestützte Injektion. Die Ausgangshypothese lautet: Eine ultraschallgestützte Injektion hat einen besseren klinischen Effekt als eine EMG-gesteuerte Injektion. Aufgrund des Skalendesigns erfolgt die Auswertung über non-parametrische Tests.

3. Darstellung der Untersuchungsmethodik und der Datenregistrierung

In unserer Botulinumtoxin Ambulanz werden die Patienten mit einer Armspastik routinemäßig unter elektromyographischer (EMG) Kontrolle injiziert. Wir beabsichtigen, die Patienten wie bisher zu injizieren, jedoch soll in einem Cross-Over Design zweimal unter EMG- und zweimal unter Ultraschallkontrolle Botulinumtoxin gespritzt werden. Zusätzlich beabsichtigen wir, eine Kontrollgruppe zu behandeln, die nicht apparategestützt injiziert wird. Dabei werden die Stan-

darddosierungen entsprechend der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie angewendet. Während der Teilnahme an der Studie werden die Dosierungen und Schemata bei den einzelnen Patienten nicht verändert, um einen Vergleich zu ermöglichen.

Dosisempfehlung für die Behandlung der Muskeln der oberen Extremität mit Botulinumtoxin (lt. DGN).

Muskel	Anzahl der Injektionsstellen	Botox-Dosis (Units)	Dysport-Dosis (Units)
M. deltoideus	2	25 – 50	125 – 250
M. pectoralis major	3 – 4	50 – 75	250 – 375
M. teres major	1 – 2	25 – 50	125 – 250
M. biceps brachii	3 – 4	50 – 100	250 – 500
M. brachialis	2	25 – 50	125 – 250
M. brachioradialis	2	25 – 50	125 – 250
M. flex. carpi radialis	2	25 – 50	125 – 250
M. flex. carpi ulnaris	2	25 – 50	125 – 250
M. flex. digit. Profundus	2 – 3	25 – 50	125 – 250
M. flex. digit. superficialis	2 – 3	25 – 50	125 – 250
M. flex. pollicis longus	2	25 – 50	125 – 250
M. adductor pollicis	1	15 – 25	100 – 125
Maximale Gesamtdosis		400	1500
Empfohlene Verdünnungen		100 Units/ 2,5 – 5 ml	500 Units/ 2,5 – 5 ml

Verwendete Untersuchungsmethoden

Die Injektionen erfolgen mit Hilfe eines bei uns in der Ambulanz seit Jahren bewährten EMG-Handgerätes, welches auch die Stimulation der Muskeln ermöglicht. Die Ultraschalluntersuchung wird mit einem transportablen Ultraschallgerät der Firma General Electric Company mit dem System Logio *e* mit einer 12L-RS Linear-Sonde durchgeführt.

Die Auswertung der klinischen Parameter erfolgt mit den am häufigsten in den Studien zur Behandlung der Spastik verwendeten Skalen. Dazu gehört die modifizierte Ashworth Scale (Brashear et al., 2002a; Brashear et al., 2002b; Kwon et al., 2010). Diese fand auch Anwendung in der Zulassungsstudie (Brashear et al., 2002a), sodass wir sie in dem hier vorgeschlagenen Projekt ebenfalls einsetzen wollen. Die Ashworth Scale wird als der primäre Outcome Parameter definiert. Die unten aufgeführten weiteren Skalen dienen als sekundäre Outcome Parameter. Alle

Skalen sollen von einer zur Injektionsweise geblindeten Person durchgeführt werden (Arne Knutzen, Ergotherapeut und Birte Hackeberg, Study Nurse).

Modifizierte Ashworth-Skala (MAS):

Grad	Tonus
0	Keine Zunahme des Muskeltonus
1	Leichte Erhöhung des Muskeltonus, feststellbar durch entweder ein Klappmesser-Phänomen (catch and release) oder einen minimalen Widerstand am Ende des Bewegungsumfanges
1+	Leichte Erhöhung des Muskeltonus, feststellbar durch ein Klappmesser-Phänomen und eine minimale Widerstandserhöhung in weniger als der Hälfte des Bewegungsumfanges
2	Deutliche Erhöhung des Muskeltonus während des ganzen Bewegungsumfanges, die betroffene(n) Extremität(en) kann (können) aber leicht bewegt werden
3	Beträchtliche Zunahme des Muskeltonus, passive Bewegung erschwert
4	Betroffene Extremität ist rigide (in Flexion oder Extension)

Eine weitere, häufig verwendete und einfach durchzuführende Skala ist der Barthel-Index. Er dient zur Beschreibung der funktionellen Beeinträchtigung (Francis et al., 2004; Rodgers et al., 2008; Shaw et al., 2010).

Barthel-Index:

Parameter	nicht möglich	mit Hilfe, Unterstützung < 50 %		selbständig (auch mit Hilfsmitteln)
1. Essen	0	5	Essen geschnitten, Patient isst selbst	10 normale Kost
2. vom (Rollstuhl) ins Bett, und umgekehrt (incl. Aufsitzen im Bett)	0 keine Sitzbalance 2 Helfer	5	kann sich aufsetzen 1 - 2 Helfer	15
3. Körperpflege (Gesicht waschen, Haare kämmen, rasieren, Zähne putzen)	0	0		5
4. auf bzw. von der Toilette gelangen	0	5	kann sich säubern	10
5. Baden/ Duschen	0	0		5
6. Gehen auf ebenen Grund / Rollstuhlbenutzung	0	5 bewältigt mit Rollstuhl Ecken und Türen ohne Hilfe	10 geht mit Helfer	15 selbstständiges Gehen
7. Treppensteigen	0	5		10

		verbale oder körperliche Unterstützung	
8. Anziehen	0	5	10 kann alle Kleidungsstücke auswählen und an/ausziehen
9. Blasenkontrolle	0 inkontinent	5 gelegentlich inkontinent (1/Woche)	10
10. Darmkontrolle	0 inkontinent	5 gelegentlich inkontinent (1/Woche)	10

Barthel-Index:

Beeinträchtigungsgrade nach Wade (Collin und Wade, 1990; Collin et al., 1988; Pisano et al., 2000; Wade und Collin, 1988):

Beeinträchtigungsgrade	
100 Punkte	unabhängig
75 – 95 Punkte	leicht beeinträchtigt
50 – 70 Punkte	mittelgradig beeinträchtigt
25 – 45 Punkte	schwer beeinträchtigt
0 – 20 Punkte	sehr schwer beeinträchtigt

Die Lebensqualität soll entsprechend vorangegangener Studien zur Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin (Rodgers et al., 2008; Shaw et al., 2010) mit dem EQ-5D erfasst werden.

EQ-5D:

Einzelpunkte	1	2	3
Beweglichkeit/Mobilität	keine Probleme	einige Probleme herumzugehen	ans Bett gebunden
Für sich selbst sorgen	keine Probleme	einige Probleme beim Waschen oder Anziehen	nicht in der Lage sich selbst zu waschen oder anzuziehen
Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeiten, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)	keine Probleme	einige Probleme meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	nicht in der Lage den alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen
Schmerzen/körperliche Beschwerden	keine Probleme	mäßige Schmerzen oder Beschwerden	extreme Schmerzen oder Beschwerden
Angst/Niedergeschlagenheit	keine Probleme	mäßig ängstlich oder deprimiert	extrem ängstlich oder deprimiert

Therapieziele: Evaluierung durch die Patienten

Veränderung	Score
erhebliche Verschlechterung	-4
deutliche Verschlechterung	-3
mäßige Verschlechterung	-2
geringe Verschlechterung	-1
kein Effekt	0
geringe Verbesserung	+1
mäßige Verbesserung	+2
deutliche Verbesserung	+3
erhebliche Verbesserung	+4

Eine weitere, oft verwendete Skala zum Messen des Therapieerfolges ist die Schmerzskala, insbesondere, weil Schmerzen eine Indikation zur Behandlung mit Botulinumtoxin bei Spastik darstellt (Miscio et al., 2004).

Schmerzskala:

Welche der folgenden Beschreibungen charakterisiert am besten die Schmerzen?

- Keine Schmerzen - Geringe Schmerzen - Mittlere Schmerzen - Starke Schmerzen

Ablauf der Untersuchung

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine Teilnahme vollständig freiwillig ist und bei Nichtteilnahme mit keinerlei negativen Folgen zu rechnen ist. Diejenigen, die Interesse haben, werden in einem nächsten Schritt ausführlich über Ablauf und Durchführungsbedingungen aufgeklärt (s. Patientenaufklärung). Die möglichen Patienten erfahren hierbei, dass sie an einer Studie zur Behandlung der Spastik mit Botulinumtoxin teilnehmen. Dabei erhalten sie ihre übliche Botulinumtoxindosis nach dem zuvor festgelegten Schema, jedoch wollen wir untersuchen, ob sich der klinische Effekt unterscheidet, wenn man ultraschallgesteuert injiziert, mittels EMG oder aber ohne jegliche apparative Hilfen. Wenn der Patient sein Einverständnis erklärt und nach den Ein- und Ausschlusskriterien (s. Punkt 6) ein geeigneter Kandidat für die Studienteilnahme ist, erfolgt die Randomisierung zu einer der Untersuchungsgruppen (s.u.).

Der Patient wird während der normalen Sprechzeit in die Botulinumtoxin Ambulanz einbestellt und mit Botulinumtoxin (Botox® der Firma Allergan) behandelt. Es erfolgt eine Evaluierung des klinischen Effektes mit den oben beschriebenen Skalen nach 4 Wochen. Nach 12 Wochen erfolgt eine 2. Injektion in exakt derselben Weise wie bei der ersten Injektion. Es erfolgt eine erneute

klinische Untersuchung nach 4 Wochen. Die dritte und vierte Injektion erfolgt entsprechend eines Cross-Over Designs mit der Methode, die für die erste und 2. Injektion nicht angewendet wurde. Insgesamt sollen 15 Patienten untersucht werden zusätzlich planen wir eine Kontrollgruppe mit 10 Patienten, die einmalig nicht gerätegestützt injiziert wird (s. Abb 1).

Die Studie dient zur Ermittlung der optimalen Applikationsart von Botulinumtoxin. Die in der laufenden Therapie notwendigen Botulinumtoxindosierungen werden unverändert übernommen. Es wird lediglich die apparative Unterstützung der Applikation (Sonographie versus Elektromyographie bzw. einmalig keine gerätegestützte Applikation) randomisiert. Insofern wird nicht von einer AMG-pflichtigen Studie ausgegangen, da Indikation und Dosis des Medikamentes gegenüber der etablierten Vortherapie nicht verändert werden.

Cross over- group design

15 Patienten mit Spastik werden apparategestützt (Ultraschall/EMG) injiziert

10 Patienten werden zusätzlich einmalig ohne Ultraschall/EMG injiziert

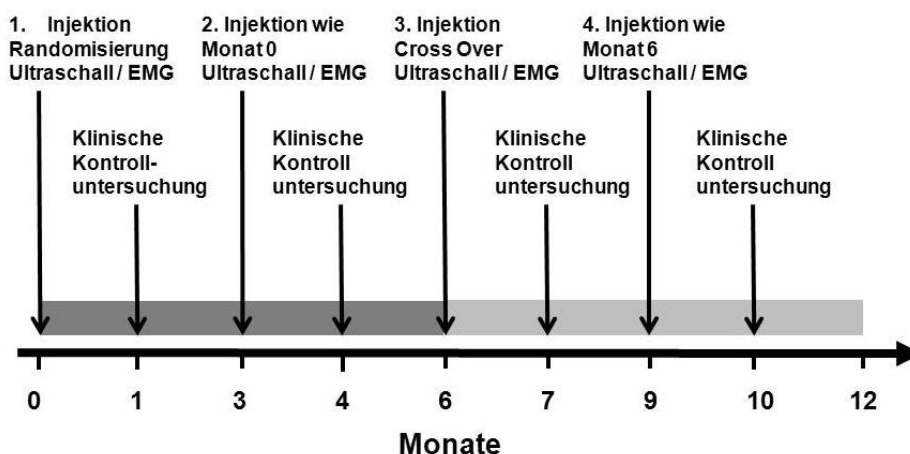


Abb.1

Datenregistrierung

Die Ergebnisse der einzelnen Fragebogen werden direkt auf Papier erfasst, in einem Datenfile übertragen und ausgewertet. Alle Dokumente und Datensätze werden mit einer Probandennummer gekennzeichnet.

Datenauswertung

Alle Daten werden in Papierform und teilweise als Datenfiles gesammelt und für die Öffentlichkeit nicht zugänglich in unserer Klinik unter Verschluss gehalten. Die Datenquellen sind mit einem Code für jeden Proband versehen. Nur anhand einer Codeliste ist es möglich, auf den konkreten Probanden zu schließen.

4. Darstellung der Risiken für die Probanden

Die üblichen Risiken entsprechend des Arbeitskreis für Botulinumtoxin bestehen in der Bildung eines Hämatoms oder örtlichen Blutung (vor allem bei Vorbehandlung mit gerinnungshemmenden Medikamenten wie Aspirin), örtliche Infektion, lokale Schwellung, Allergie, Schluckstörungen, übermäßige Schwäche der injizierten Muskulatur und Gefäß-, Nervenverletzung. Durch die geplante Studie entstehen keine zusätzlichen Risiken, denn alle Patienten würden in jedem Fall in der Botulinumtoxin Ambulanz behandelt werden. Die Frage nach einer Schwangerschaft wird in der ersten Anamnese gestellt, Schwangere und Probanden, die hinsichtlich des Vorliegens einer Schwangerschaft unsicher sind, werden von der Studie ausgeschlossen. Alle Patienten werden angewiesen, die bestehende orale antispastische Medikation und die zusätzliche physiotherapeutische Behandlung nicht zu verändern.

5. Darstellung der Bedeutung der erwarteten Ergebnisse

Die geplante Studie dient zur Optimierung der Botulinumtoxin Behandlung. Für den Fall, dass entweder Ultraschall oder EMG die besseren Methoden darstellen, um den bestmöglichen klinischen Effekt zu erzielen, könnte sich eines der beiden Verfahren in der Routineanwendung evidenzbasiert etablieren.

6. Maßnahmen zur Sicherung der betroffenen Personen vor vermeidbaren Schäden

Einschluss- und Ausschlusskriterien: Untersucht werden sollen Patienten mit einer Spastik, bei denen es eine klinische Indikation zur Behandlung der Armspastik gibt. Das Alter sollte mindestens 18 Jahre betragen und es muss eine Einwilligungsfähigkeit vorliegen. Alle Patientinnen und Probandinnen im gebärfähigen Alter werden hinsichtlich einer Schwangerschaft einem β -HCG Test unterzogen. Schwangere Patientinnen und Probandinnen werden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien sind die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon (wie z.B. Marcumar), die Einnahme von Aminoglykosidantibiotika (wie z.B. Gentamycin), Arzneimittel, die auf die neuromuskuläre Reizleitung wirken (depolarisierende und nicht depolarisierende Muskelrelaxantien) und eine bekannte Allergie auf Botulinumtoxin. Patienten mit einer gestörten neuromuskulären Reizleitung wie z.B. bei Myasthenia gravis oder Lambert-Eaton Syndrom werden nicht eingeschlossen. Entsprechend der Richtlinien bei AMG-Studien werden als nicht gebärfähige Frauen diejenigen definiert, die in der Postmenopause oder aber permanent sterilisiert sind. Akzeptable Formen der effektiven Empfängnisverhütung, die während der Dauer der Studie durchzuführen sind, sind: Hormonelle Methoden, Intrauterinpressare und intrauterine Systeme, Barrieremethoden in Verbindung mit einem Spermizid, Sterilisation des Partners, vollständige Abstinenz.

Kriterien für einen Abbruch der Untersuchung: Die Untersuchung kann jederzeit unterbrochen oder abgebrochen werden. Dies erfolgt sofort, wenn der Patient es wünscht oder der ärztliche Untersuchungsleiter in der Fortführung der Untersuchung ein gesundheitliches Risiko für den Patienten sieht.

7. Untersuchungen von Medikamenten

Eingesetzt wird nur das für die Armspastik seit 2001 zugelassene Medikament Botulinumtoxin Botox® der Firma Allergan. Es erfolgt kein darüber hinausgehender Einsatz von Arzneimitteln. Eine Veränderung der bei den Probanden gegebenenfalls vorhandenen Medikation ist nicht vorgesehen.

8. Angaben über den Abschluss einer Patienten-/ Probandenversicherung

Für unsere Studie wird keine Probandenversicherung abgeschlossen, da die geplanten Untersuchungen keine erhöhten Risiken einer Gesundheitsschädigung beinhalten. Alle Patienten werden direkt aus der Botulinumtoxin Ambulanz rekrutiert, und würden sich auch ohne Durchführung der Studie zur Botulinumtoxinbehandlung dort vorstellen.

9. Angaben über die Patienten-/Probandenzusammensetzung

Es sollen insgesamt 30 Patienten in unsere Studie eingeschlossen und untersucht werden (s. auch Abb 1).

10. Aufklärung und Einwilligungserklärung

In einem ausführlichen Aufklärungsgespräch des Studienleiters werden dem Probanden Informationen über den Sinn der Studie, über die Dauer der Untersuchung und die Durchführung der Untersuchung vermittelt. Insbesondere wird über die Risiken der Botulinumtoxin Behandlung informiert. Das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zum Vorgehen bei Zufallsbefunden wird auf einem gesonderten Formular, welches diesem Antrag beigelegt ist, festgehalten.

12. Unterschriften der Antragssteller

.....
Prof. Dr. med. G. Deuschl
Direktor der Klinik

.....
Priv. Doz. Dr. Zeuner
Funktionsoberärztin

13. Verzeichnis der Anlagen

- Aufklärungsbogen für die Patienten über die Studie und Einverständniserklärung für die Teilnahme

14. Literatur

- Bakheit AM, Pittock S, Moore AP, Wurker M, Otto S, Erbguth F, Coxon L. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in upper limb spasticity in patients with stroke. *Eur J Neurol* 2001; 8: 559-65.
- Berweck S, Schroeder AS, Fietzek UM, Heinen F. Sonography-guided injection of botulinum toxin in children with cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 249-50.
- Berweck S, Wissel J. Sonographic imaging for guiding botulinum toxin injections in limb muscles. *Adv Clin Neurosci Rehab* 2004; 4: 28-31.
- Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh VD, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C. Intramuscular injection of botulinum toxin for the treatment of wrist and finger spasticity after a stroke. *N Engl J Med* 2002a; 347: 395-400.
- Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies JM, Gordon MF, McAfee A, Ruffing K, Thompson B, Williams M, Lee CH, Turkel C. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upper-limb post-stroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002b; 83: 1349-54.
- Burbaud P, Wiart L, Dubos JL, Gaujard E, Debelleix X, Joseph PA, Mazaux JM, Bioulac B, Barat M, Lagueny A. A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 265-9.
- Collin C, Wade D. Assessing motor impairment after stroke: a pilot reliability study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 576-9.
- Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988; 10: 61-3.
- Francis HP, Wade DT, Turner-Stokes L, Kingswell RS, Dott CS, Coxon EA. Does reducing spasticity translate into functional benefit? An exploratory meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1547-51.
- Gordon MF, Brashear A, Elovic E, Kassicieh D, Marciniak C, Liu J, Turkel C. Repeated dosing of botulinum toxin type A for upper limb spasticity following stroke. *Neurology* 2004; 63: 1971-3.
- Hesse S, Reiter F, Konrad M, Jahnke MT. Botulinum toxin type A and short-term electrical stimulation in the treatment of upper limb flexor spasticity after stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Rehabil* 1998; 12: 381-8.
- Hesse S, Werner C. Poststroke motor dysfunction and spasticity: novel pharmacological and physical treatment strategies. *CNS Drugs* 2003; 17: 1093-107.
- Kwon JY, Hwang JH, Kim JS. Botulinum toxin a injection into calf muscles for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a controlled trial comparing sonography and electric stimulation-guided injection techniques: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* 2010; 89: 279-86.
- Miscio G, Del Conte C, Pianca D, Colombo R, Panizza M, Schieppati M, Pisano F. Botulinum toxin in post-stroke patients: stiffness modifications and clinical implications. *J Neurol* 2004; 251: 189-96.
- Pisano F, Miscio G, Del Conte C, Pianca D, Candeloro E, Colombo R. Quantitative measures of spasticity in post-stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1015-22.
- Rodgers H, Shaw L, Price C, van Wijck F, Barnes M, Graham L, Ford G, Shackley P, Steen N. Study design and methods of the BoTULS trial: a randomised controlled trial to evaluate the clinical effect and cost effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Trials* 2008; 9: 59.

- Shaw L, Rodgers H, Price C, van Wijck F, Shackley P, Steen N, Barnes M, Ford G, Graham L. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A. *Health Technol Assess* 2010; 14: 1-113, iii-iv.
- Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, Tagliati M, Aswad AS, Leon JM, Gibson J, Mordaunt JM, Monaghan EP. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-10.
- Wade DT, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? *Int Disabil Stud* 1988; 10: 64-7.
- Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, Duarte E, Geurts AC, Gracies JM, Haboubi NH, Juan FJ, Kasch H, Katterer C, Kirazli Y, Manganotti P, Parman Y, et al. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41: 13-25.

B. AUFKLÄRUNGSPROTOKOLL



AUFKLÄRUNGSPROTOKOLL FÜR PATIENTEN MIT SPASTIK

**Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein**
Campus Kiel

Klinik für Neurologie
Direktor Prof. Dr. med. G.
Deuschl

Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41, D - 24105
Kiel

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 11.05.2011

TITEL DER STUDIE:

SONOGRAPHISCH UND ELEKTROMYGRAPHISCH GESTÜTZTE BOTULINUMTOXIN INJEKTION ZUR BEHANDLUNG DER SPASTIK - EINE VERGLEICHSTUDIE -

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Wir bitten Sie, an einer wissenschaftlichen Studie der Neurologischen Klinik der Universität Kiel teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie ist vollkommen freiwillig. Sie können sich jederzeit dazu entscheiden nicht teilzunehmen, oder die Teilnahme an der Studie abubrechen ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile für Ihre medizinische Versorgung. Für den Fall, dass Sie nicht teilnehmen oder aber die Teilnahme abbrechen möchten, werden Sie nach den bisherigen Standards in der Neurologie so wie bisher antispastisch behandelt, was auch die Weiterbehandlung mit Botulinumtoxin beinhaltet, soweit dies von Ihnen gewünscht und medizinisch indiziert ist. Die Daten, die wir im Rahmen dieser Studie erheben unterliegen der Schweigepflicht und werden nur zu medizinischen Zwecken verwendet. Ergebnisse werden anonymisiert ausgewertet, das heißt in namentlich nicht kenntlicher Form, und Beispiele anonym veröffentlicht. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unseres Forschungsprojektes.

Sie werden keine direkten Vorteile von einer Teilnahme in dieser Studie haben. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse, die wir aus der Studie erhalten werden, werden uns helfen, die Behandlung mit Botulinumtoxin zu verbessern. Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos.

Hintergrund und Ziel der Studie

Zur Behandlung der sogenannten fokalen Spastik, also einer Spastik, die in besonderem Maße bestimmte Muskeln betrifft, ist die Therapie der Wahl die Injektion von Botulinumtoxin in die besonders betroffenen Muskeln. Es gibt jedoch keine eindeutigen Untersuchungen, die nachweisen, ob diese Injektion unter Ultraschallkontrolle oder unter elektromyographischer (Muskelaktivität) (EMG) Kontrolle erfolgen sollte. Beide Methoden sind sehr zeitaufwendig. Deshalb wollen wir in dem vorliegenden Projekt Patienten zweimal im Abstand von 3 Monaten mit Ultraschall und zweimal im Abstand von 3 Monaten mit Hilfe der Elektromyographie (Kontrolle der Muskelaktivität) spritzen und beide Methoden miteinander vergleichen. Das bedeutet, dass Sie im Rahmen dieser Studie insgesamt viermal gespritzt werden, und viermal nachuntersucht werden. Die Studie dauert folglich ca. 1 Jahr. Zusätzlich planen wir bei einer Gruppe einmalig ohne jegliche Apparate zu behandeln, um die Frage zu beantworten, ob die klinische Wirkung eventuell sogar genauso gut wäre. Bevor wir Sie in die Studie aufnehmen können, müssen wir prüfen, ob Sie für die Studie geeignet sind und an der Studie teilnehmen können. Dies bedeutet, dass wir Sie in unserer Botulinumtoxin Ambulanz untersuchen werden. Wir können nur Patienten mit Spastik einschließen, die (i) keine Medikamente einnehmen, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verändern können (z.B. Marcumar), auch Aminoglykosidantibiotika wie z.B. Gentamycin sind ein Ausschlusskriterium; (ii) es sollten während der Studie keine Änderungen der oralen antispastischen Medikamente vorgenommen werden; (iii) schwangere oder stillende Frauen können nicht eingeschlossen werden; (iv) die krankengymnastische Therapie sollte kontinuierlich und unverändert während der Zeit der Teilnahme durchgeführt werden.

Nach Ende der Studie werden wir Sie wie bisher in unserer Ambulanz mit Botulinumtoxin weiterbehandeln, jedoch dann natürlich mit der wirksamsten Injektionsmethode (entweder mit der Elektromyographie oder ultraschallgesteuert).

Durchführung der Untersuchungen:

Studienplan:

Die Studienteile bestehen aus den Teilen A, B oder C.

Teil A Einteilung in eine Gruppe nach dem Zufallsprinzip:

Alle Patienten werden von uns klinisch untersucht. Wir werden Sie bitten, mit einem Mitarbeiter/Mitarbeiterin verschiedene Fragebögen auszufüllen. Dazu gehört, dass

wir die Ausprägung der Spastik festlegen, es gib einen Fragebogen zur funktionellen Beeinträchtigung im täglichen Leben, zu den Schmerzen und zur Lebensqualität. Anschließend erfolgt die Einteilung nach dem Zufallsprinzip in eine Gruppe. 10 Patienten werden einmalig ohne Geräte gespritzt. Alle anderen Patienten werden zunächst in entweder die Ultraschall-Gruppe oder aber die EMG-Gruppe eingeteilt. Anschließend erfolgt die Behandlung mit Botulinumtoxin (Botox® der Firma Allergan) nach einem zuvor für Sie individuell festgelegten Schema. Eine Kontrolluntersuchung erfolgt 4 Wochen später, bei der wir mit Ihnen gemeinsam nochmals alle Skalen ausfüllen. Drei Monate nach der ersten Behandlung erfolgt die 2. Behandlung nach genau demselben Prinzip mit einer zusätzlichen Kontrolluntersuchung erneut 4 Wochen später. Zusammenfassend beinhaltet der Teil A zwei Behandlungen mit Botulinumtoxin und 2 Kontrolluntersuchungen.

Teil B Wechsel in die andere Gruppe

Der Teil B der Studie umfasst die 3. und die 4. Injektion. Alle Patienten, die in Teil A unter EMG-Kontrolle gespritzt wurden, werden jetzt zweimal unter Ultraschallkontrolle injiziert. Umgekehrt werden alle Patienten, die unter Ultraschallkontrolle in Teil A behandelt worden sind jetzt unter EMG-Kontrolle gespritzt. Es erfolgen erneut die Kontrolluntersuchungen jeweils 4 Wochen später mit den Fragebögen. Auch in Teil B gibt es also zweimal eine Botulinumtoxin Behandlung und zwei Kontrolluntersuchungen.

Teil C Nicht gerätegestützte Injektion von Botulinumtoxin

10 Patienten werden einmalig nicht unter Ultraschallkontrolle oder EMG-Kontrolle gespritzt werden. Auch in diesem Teil erfolgt nach vier Wochen eine Kontrolluntersuchung mit allen Fragebögen.

Risiken

Die Botulinumtoxin Injektion kann nach der Fachinformation der Firma Allergan folgende Nebenwirkungen haben:

- Seelische Erkrankungen :
Gelegentlich können Depressionen und Schlafstörungen auftreten.
- Erkrankungen des Nervensystems:
Bekannt ist eine unerwünschte Schwäche in benachbarten Muskeln, selten können Gefühlsstörungen, Kopfschmerzen, vorübergehende Gedächtnisstörungen oder eine verringerte Koordination auftreten.

- Erkrankungen des Ohres und des Gleichgewichtsorganes:
Gelegentlich ist Schwindel beschrieben worden.
- Gefäßerkrankungen:
Bei manchen Patienten kann es zu einem Absinken des Blutdruckes kommen.
- Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes:
Übelkeit oder Gefühlsstörungen im Bereich des Mundes sind beschrieben.
- Erkrankungen der Haut:
Im Bereich der Haut kann es zu einem Hautausschlag, einem Hautjucken oder einer allergischen Hautreaktion kommen.
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen:
Etwas häufiger sind Schmerzen und eine Schwäche im Bereich der Muskulatur beschrieben. Weiter sind gelegentlich Gelenkschmerzen und Schleimbeutelentzündung bekannt.
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Es kann zu grippeähnlichen Beschwerden mit Fieber, Schmerzen, Bildung eines Blutergusses oder aber einer Infektion an der Einstichstelle kommen. Selten sind Unwohlsein oder die Bildung einer Hautschwellung beschrieben worden.

Gegenanzeigen

Die Botulinumtoxinbehandlung ist kontraindiziert unter Einnahme von Phenprocoumon (wie z.B. Marcumar) oder von Aminoglykosidantibiotika (wie z.B. Gentamycin) sowie bei bekannten allergischen Reaktionen auf Botulinumtoxin. Auch Schwangere können wir nicht einschließen. Entsprechend der Richtlinien des Arzneimittelgesetzes werden als nicht gebärfähige Frauen diejenigen definiert, die in der Postmenopause oder aber permanent sterilisiert sind. Frauen im gebärfähigen Alter werden gebeten, vor Einschluss in die Studie einen Urin-Schwangerschaftstest durchzuführen. Zusätzlich werden sie dazu angehalten, eine akzeptable Form der effektiven Empfängnisverhütung für die Dauer der Studie durchzuführen. Dazu zählen: Hormonelle Methoden, Intrauterinpressare und intrauterine Systeme, Barrieremethoden in Verbindung mit einem Spermizid, Sterilisation des Partners, vollständige Abstinenz.

Positive Auswirkungen

Dies ist eine wissenschaftliche Studie, die Ihnen zunächst keine persönlichen Vorteile bringen wird. Ergibt sich jedoch aus den Daten, dass eine Methode besonders gut geeignet ist, und deutlich besser zur Behandlung der Spastik beiträgt, würde man in Zukunft diese Methode bevorzugen. Falls sich umgekehrt zeigt, dass die Behandlung nicht gerätegestützt erfolgen muss, könnte

man in Zukunft auf diese zeitaufwendige Vorgehensweise verzichten. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass die Wirksamkeit bei der nicht gerätegestützten Injektion etwas geringer ist als unter einer gerätegestützten Injektion.

C. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG



**EINVERSTÄNDNISERKLÄ-
RUNG FÜR PATIENTEN MIT
SPASTIK**

**Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein**
Campus Kiel

Klinik für Neurologie
Direktor Prof. Dr. med. G.
Deuschl

Arnold-Heller-Straße 3, Haus 41, D – 24105
Kiel

Ansprechpartner: Dr. K. Zeuner

Tel: 0431 / 597-5031

Fax: 0431 / 597-8502

E-Mail: k.zeuner@neurologie.uni-kiel.de

Internet: www.uni-kiel.de/neurologie

Datum: 11.05.2011

TITEL DER STUDIE:

**SONOGRAPHISCH UND ELEKTROMYGRAPHISCH GESTÜTZTE
BOTULINUMTOXIN INJEKTION ZUR BEHANDLUNG DER SPASTIK
- EINE VERGLEICHSTUDIE -**

Studienleiterin: Dr. Kirsten Zeuner

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Studie für Patienten

Hiermit bestätige ich, dass ich die oben aufgeführten Fragen vollständig und wahrheitsgemäß beantwortet und die Versuchsbedingungen eingehalten habe. Ich bin heute von _____ über die Durchführung folgender Untersuchungen aufgeklärt worden:

- ☐ **Klinische Untersuchung mit Fragebögen zur Spastik, funktioneller Beeinträchtigung, Schmerzen, Lebensqualität**
- ☐ **Botulinumtoxin Injektion**

Ich bin ausreichend in mündlicher und schriftlicher Form über die Ziele und Methoden, die möglichen Risiken und den Nutzen der Studie informiert worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und den Inhalt verstanden. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, die Studie zu besprechen und Fragen zu stellen. Alle meine Fragen und Bedenken wurden zu meiner Zufriedenheit beant-

wortet. Ich nehme an der Studie „Sonographisch und elektromygraphisch gestützte Botulinumtoxin Injektion zur Behandlung der Spastik – Eine Vergleichsstudie“ teil und bin mit den geplanten Untersuchungen und Interventionen einverstanden.

Ich weiß, dass meine Studienteilnahme freiwillig ist und dass ich jederzeit ohne Angabe von Gründen meine Zusage zur Teilnahme zurückziehen kann.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich mich damit einverstanden, dass die im Rahmen der Untersuchung erhobenen, im Aufklärungsprotokoll beschriebenen Daten aufgezeichnet und anonymisiert für die biomedizinische Forschung verwendet werden dürfen. Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung stimme ich zu. Im Falle eines Widerrufs werden die personenbezogenen Unterlagen und Materialien vernichtet.

Datenschutz

Ich bin darüber informiert worden, dass bei dieser wissenschaftlichen Studie persönliche Daten und medizinische Befunde über mich erhoben werden. Die Erhebung der Messdaten erfolgt anonymisiert, d.h. in namentlich nicht kenntlicher Form. Zur Auswertung der Messdaten kann es jedoch erforderlich sein, Alter, Geschlecht und, vor allem bei Patienten, für die Auswertung relevante medizinische Daten (z.B. Vorerkrankungen) wieder mit den Messdaten zusammenzuführen. Gemäß den Datenschutzbestimmungen benötigen wir Ihr Einverständnis zur Speicherung und Verwendung dieser Daten im Rahmen unserer Forschungsprojekte. Zugang zu den Daten haben nur mit der Studie befasste Personen, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen.

- ☐ Ich gebe hiermit meine freiwillige Zustimmung zur Teilnahme an dieser Studie. Eine Kopie dieser Einwilligung habe ich erhalten.
- ☐ Einer wissenschaftlichen Auswertung der anonymisierten Daten und einer möglichen Veröffentlichung der Ergebnisse stimme ich zu.

Unterschrift der Patientin/ des Patienten

Datum

Unterschrift des Arztes/ der Ärztin

Datum

VERÖFFENTLICHUNG

Präsentation eines Posters mit dem Titel „How to apply Botulinumneurotoxin in arm spasticity“ auf dem Kongress der Internationalen Gesellschaft für Bewegungsstörungen (MDS), 8. - 12.06.2014 in Stockholm.

Veröffentlichung des Abstracts in der Fachzeitschrift „Movement Disorders“, Juni 2014; Volume 29, Supplement 1 :1108.

ABSTRACT

How to apply Botulinumneurotoxin in arm spasticity? A randomized study comparing electromyography and ultrasound versus palpation guided injection technique and their influence on quality of life and clinical outcome

Carina Meenken¹, Arne Knutzen¹, Bettina Möller, PhD¹, Julia Graf, MD², Johann Hagenah, MD³, Günther Deuschl, MD¹, Henning Stolze, MD⁴ and Kirsten E Zeuner, MD¹. ¹Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel Campus, Christian-Albrechts-University Kiel, Kiel, Germany, 24105; ²Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck Campus, Lübeck, Germany, 23538; ³Department of Neurology, Westküstenklinikum Heide, Heide, Germany, 25746 and ⁴Department of Neurology, Ev.-Luth. Diakonissenanstalt zu Flensburg, Flensburg, Germany, 24939.

Objective: To investigate the need of electromyographic (EMG) or ultrasound (US) guided injections of botulinumneurotoxin (BoNT) versus injections after palpation in patients with arm spasticity.

Background: The standard treatment of arm spasticity includes the injection of BoNT into affected muscles. However, it remains unclear, whether BoNT should be injected with US or EMG guided techniques or through muscle palpation. US and EMG guided techniques are time consuming and not always available. Therefore it is important to determine how relevant the techniques are clinically and for quality of life.

Methods: We randomized 25 patients with arm spasticity into three groups: the first (control) group was injected according to palpation and anatomy. For the second and third group a cross over design was implemented. The second group received EMG guided injections twice followed

by two US controlled injections. In the third group two US guided injections were followed by two EMG controlled injections. All patients were rated at baseline and week four by a person blinded to the application technique. The scales included the Modified Ashworth Scale (MAS), the Barthel Index, The Quality of Life Scale EQ 5D and the Disability Assessment Scale (DAS). Additionally, patients rated improvement or worsening on a visual analogue scale.

Results: Five patients dropped out, therefore data from twelve patients with US and twelve with EMG guided injection techniques were analyzed and compared to eight control group patients with injections according to palpation and anatomy. Significant improvement in the MAS could be demonstrated for arm and finger flexion, but not for the wrist in the US or EMG group. Injection with palpation showed no significant improvement in the MAS. The Barthel Index, the DAS or the EQ 5D exhibited no changes four weeks after the injection. Furthermore, in all scales we found no differences either in the EMG and US group compared to the control group or between the EMG and US group.

Conclusions: The preliminary data suggest that injecting with EMG and US tend to be more efficient in reducing spasticity compared to the control group, although group comparison showed no significant differences. There is no influence of injection technique used to the clinical outcome and quality of life.

DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt folgenden Personen ohne die die Durchführung und Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre:

Meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. med. Kirsten Zeuner für die ausgezeichnete Betreuung, zahlreiche Ratschläge zur Vorgehensweise bei der Durchführung der Studie, die Unterstützung bei der Auswertung der statistischen Daten, die Korrektur dieser Arbeit und die überaus freundliche und herzliche Art der Zusammenarbeit.

Herrn Arne Knutzen für die unkomplizierte und freundliche Zusammenarbeit und Betreuung während des gesamten Studienzeitraumes und für viele hilfreiche Ratschläge und Anregungen bei der Auswertung der Daten und der Verfassung der Dissertation.

Frau Birte Hackelberg und Frau Imme Gottorf für die hervorragende Unterstützung bei der Untersuchung der Patienten.

Frau Dr. phil. Bettina Möller für die umfassende Hilfestellung bei der statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. med. Deuschl, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, für die Möglichkeit der uneingeschränkten Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik.

Den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, für ihr freundliches und kontinuierliches Engagement.

Hauke Kühl, Judith Engel und Christa Weber für die Hilfestellung bei der Textverarbeitung und die Korrekturen der Rechtschreibung und des Ausdrucks.

Meiner Familie für das beständige Interesse und die liebevolle Unterstützung während meines gesamten Studiums.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Carina Kühl, geb. Meenken
Geburtsdatum: 26.07.1987
Geburtsort: Leer

Schulische Ausbildung

1994 bis 1998 Grundschohle in Remels
1998 bis 2007 FCSO Gesamtschule in Moormerland-Veenhusen
Abschluss: Abitur

Studium

2007 bis 2015 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
08/2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/2015 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung